ȘERBAN CREȚU

COPILUL SĂNĂTOS ȘI BOLNAV

scrisul românesc

ŞERBAN CREŢU

COPILUL SĂNĂTOS ŞI BOLNAV

Vol. IV

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Cu acest al patrulea volum se încheie ciclul destinat lucrării *Copilul sănătos și bolnav*, cuprinzînd aspectele mai importante ale patologiei sistemului nervos și muscular, metabolismului, glandelor endocrine, sistemului imunologic și ale celui osos.

Ca și în volumele precedente, ne-am străduit să aducem în discuție cele mai frecvente și importante afecțiuni ale acestor sisteme, întîlnite în cursul copilăriei, în spiritul unei unități de vedere, exprimată de experiența proprie desfășurată în cele peste trei decenii de activitate în specialitate și a Clinicii de pediatrie din Craiova, precum și a unor concepții și cunoștințe actuale oferite de literatura medicală autohtonă și străină, fără a putea fi totuși valorificate toate informațiile existente.

Trăind emoțiile unei împliniri, rod al unui efort susținut pe o perioadă de peste 6 ani, credem că lucrarea *Copilul sănătos și bolnav* își realizează aproape integral scopul propus, de a fi cît mai utilă și accesibilă atît medicului în formare cît și specialistului pediatru cu o practică mai îndelungată, chiar dacă am fost nevoiți să renunțăm la descrierea unor capitole și a unor stări patologice mai puțin frecvente, sau unele dintre problemele prezentate nu au fost pe deplin dezvoltate.

În speranța unei eventuale reeditări a acestei lucrări, ne vom strădui să completăm și să corectăm pe cît posibil inerentele deficiențe sesizate de noi sau cele semnalate de cititori.

Satisfacția încercată odată cu încheierea acestei lucrări nu poate fi pe deplin împlinită fără mărturisirea sentimentelor trăite pe întreg parcursul elaborării ei, de a aduce cele mai sincere mulțumiri pline de recunoștință *profesorului dr. Alfred D. Rusescu*, personalitate de prestigiu a pediatriei contemporane și creator de școală medicală, printre ai cărui elevi am avut deosebita favoare de a-i fi.

Gînduri de profundă stimă și respect le exprim cu această ocazie și față de *academicianul Ștefan Milcu*, rugîndu-l să-mi permită de a-l considera ca unul dintre cei mai apropiați părinți spirituali.

Scanned with OKEN Scanner

Calde mulţumiri se cuvine să le adresez colegilor din Clinica de pediatrie Craiova pentru încrederea, înţelegerea şi colaborarea noastră, precum şi, în mod deosebit, *doctorului Ion Diaconu*, medicul radiolog al clinicii, pentru contribuţia sa la reuşita iconografiei întregii lucrări.

Sincere mulţumiri şi deplina recunoştinţă se cuvin şi Editurii „Scrisul românesc", precum şi colectivului Întreprinderii poligrafice „Oltenia" pentru înţelegerea acordată publicării acestei lucrări atît de extinse, cît şi pentru grija apariţiei ei în condiţiile cele mai bune.

AUTORUL

Scanned with OKEN Scanner

13

BOLILE SISTEMULUI NERVOS ŞI MUSCULAR

Relaţiile strînse dintre aceste două sisteme şi dependenţa directă a activităţii sistemului muscular faţă de sistemul nervos ne îndreptăţesc să descriem patologia lor într-un capitol comun, chiar dacă bolile proprii ale sistemului muscular sînt mai rar întîlnite şi se individualizează ca entităţi bine definite.

Bolile sistemului nervos şi muscular, şi în mod deosebit cele ale sistemului nervos, deţin un loc însemnat în morbiditatea copilului, datorită incidenţei lor relativ crescute, modalităţilor foarte variate de manifestare, gravităţii evoluţiei şi a sechelelor lor posibile, precum şi cauzelor numeroase ce le pot determina, în raport cu momentul intervenţiei lor din cursul vieţii intrauterine, la naştere sau apoi.

Aspectele particulare ale acestei patologii sînt cu atît mai pregnante cu cît vîrsta copilului este mai mică, atunci cînd şi gravitatea lor este mai mare, urmare însăşi particularităţilor creşterii şi dezvoltării copilului, dar mai ales ale sistemului său nervos, cînd participarea lui se poate face simţită cu mai multă uşurinţă şi în cursul unor îmbolnăviri severe din partea altor aparate sau sisteme. Din această cauză cunoaşterea evoluţiei dezvoltării sistemului nervos în diversele etape ale copilăriei se conturează ca un factor esenţial pentru aprecierea stării lui normale şi recunoaşterea unor manifestări patologice eventuale.

Studiul dezvoltării neuropsihice este complex, solicitînd însuşirea unor noţiuni legate de caracterul specific al fiecăreia din etapele copilăriei, adaptate şi particularităţilor fiecărui copil. Din acest punct de vedere, numeroasele criterii folosite trebuiesc urmărite în timp printr-o supraveghere continuă a copilului, adresîndu-se în aceeaşi măsură atît dezvoltării neurologice cît şi celei psihice, intelectuale şi afective, deoarece o bună parte dintre bolile sistemului nervos este deţinută tocmai de această patologie, la originea căreia pot fi incriminaţi factori complecşi, dobîndiţi sau înăscuţi, cu acţiune directă asupra sistemului nervos, sau indirectă, prin intermediul unor mecanisme ce afectează integritatea metabolismului şi activităţii sale.

Sînt relativ bine cunoscute astăzi modul de dezvoltare a sistemului nervos în timpul vieţii intrauterine şi după naştere, relaţiile dintre această dezvoltare şi necesarul nutritiv impus de procesele creşterii şi dezvoltării celulare, precum şi efectul nefavorabil al carenţelor proteice sau în alte substanţe, din perioada ultimelor luni de sarcină şi a primului an de viaţă, exercitate mai ales asupra sintezelor moleculare ce au loc la nivelul creierului.

Carenţele nutritive pot fi expresia unui aport cantitativ şi calitativ exogen insuficient, dar şi a unor deficite de ordin metabolic prin cauze dobîndite şi înăscute, după

Scanned with OKEN Scanner

cum în cursul perioadei fetale ele mai pot fi expresia şi a unor consecinţe de ordin materno-placentar.

Sistemul nervos central, prin imaturitatea sa anatomică şi funcţională din aceste perioade, mai poate fi supus cu destulă uşurinţă şi altor suferinţe, iar leziunile produse să se repercuteze asupra dezvoltării lui ulterioare.

De o mare importanţă pentru buna dezvoltare a sistemului nervos se constituie şi actul naşterii ca şi starea de dezvoltare a fătului la naştere, repercursiunile suferinţei din această perioadă putînd îmbrăca un caracter imediat şi în timp de o deosebită importanţă.

Prin prisma acestor aspecte, patologia sistemului nervos din perioada neo-natală se constituie ca o unitate particulară, aspectele ei mai importante fiind descrise în primul volum al acestei lucrări, în cadrul capitolului „patologia nou-născutului", unde mai sînt descrise şi unele din bolile grave metabolice ereditare cu influenţe nefavorabile marcate asupra dezvoltării sistemului nervos central. În acelaşi volum sînt descrise de asemenea şi criteriile cele mai semnificative de apreciere a dezvoltării normale neurologice, psihice, intelectuale şi afective a copilului.

Au fost enunţate o parte din aspectele mai importante legate de factorii ce pot interveni în favorizarea apariţiei cu o mai mare frecvenţă a acestei patologii la copil, bolile sistemului nervos îndeosebi cunoscînd din aceste cauze o mare varietate de forme anatomo-clinice din rîndul cărora nu trebuie neglijate malformaţiile congenitale, anomaliile dobîndite, bolile degenerative sau infecţioase, traumatismele, tumorile etc., ce pot afecta în mod separat sistemul nervos central, meningele şi vasele sale, neuronul motor periferic sau ţesutul muscular.

În concordanţă cu evoluţia dezvoltării şi maturizării sistemului nervos şi muscular, precum şi a modului cum se organizează activitatea şi funcţia de control a scoarţei cerebrale, la copil apar mult diferenţiate, cu cît vîrsta acestuia este mai mică, şi modalităţile prin care aceste afecţiuni se fac cunoscute clinic. Astfel, la sugar unele suferinţe cerebrale minime pot fi foarte zgomotoase, aşa cum se întîmplă în cursul unor convulsii fără un substrat organic precizat, după cum unele suferinţe grave pot să prezinte iniţial o simptomatologie ştearsă sau necaracteristică şi să se evidenţieze numai în timp, aşa cum de obicei se fac cunoscute clinic meningitele purulente la sugarul mic sau sechelele neuropsihice consecutive suferinţei la naştere.

Descrierea în ultimul timp a numeroase noi entităţi clinice, urmare progreselor realizate în mai buna lor precizare, ca şi succesele oferite unui număr însemnat dintre aceste afecţiuni, prin mijloacele actuale terapeutice, impun depistarea şi individualizarea lor cît mai devreme, obiective ce pot fi realizate numai printr-o cunoaştere corespunzătoare a particularităţilor semiologiei sistemului nervos la copil şi strînsa colaborare cu medicul neuropsihiatru de profil.

Examenul sistemului nervos şi al organelor de simţ face parte integrantă din examenul medical complet al copilului. El se înscrie ca o explorare obligatorie în oricare din situaţiile ce impun examinarea lui, după cum evaluarea corectă a stării lui de sănătate implică necesitatea corelării observaţiilor rezultate cu particularităţile morfofuncţionale corespunzătoare perioadei respective a copilăriei.

Numai printr-o astfel de confruntare va fi posibilă diferenţierea unor aspecte care vor putea fi considerate ca normale sau patologice, referiri ce privesc în mod caracteristic nou-născutul şi sugarul faţă de copilul mic sau mai mare şi prematurul de dismatur.

Dacă pentru copilul mai mare semiologia sistemului nervos nu se diferenţiază prea mult de cea a adultului, la sugar şi copilul mic, ca şi între nou-născuţii cu greutate mică la naştere, prin particularităţile evoluţiei dezvoltării sistemului lor nervos, apar deosebiri semnificative de care întotdeauna trebuie să se ţină seama pentru a fi evitate unele erori grave de diagnostic.

Modul de desfăşurare al examenului neurologic, precum şi particularităţile semiologice ale sistemului nervos la copil au fost consemnate în volumul II al acestei lucrări, pag. 16, iar aspectele neurologice particulare ale prematurului şi dismaturului în vol. I, capitolul „nou-născutul prematur", pag. 69,

Scanned with OKEN Scanner

tot în același volum la pag. 30 fiind expuse și particularitățile morfofuncționale ale evoluției dezvoltării sistemului nervos la copil.

Din rîndul bolilor sistemului nervos și muscular ale copilului vor fi prezentate în continuare numai unele dintre cele cu care de fapt pediatrul se confruntă cel mai ades, descriindu-le în următoarea ordine: bolile sistemului nervos central, ale meningelor, cele ale neuronului motor periferic și ale sistemului muscular, acordîndu-se o atenție corespunzătoare malformațiilor congenitale ale sistemului nervos și bolilor degenerative elective.

Bolile sistemului nervos central (s.n.c.) și meningelor

Patologia sistemului nervos central și a meningelor cunoaște o mare diversitate de afecțiuni și sindroame a căror origine se poate datora unui factor malformativ, să aibă un caracter degenerativ sau o consecință traumatică, vasculară, dismetabolică și infecțioasă, criterii folosite de numeroși autori pentru clasificarea lor din punct de vedere etiologic.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE S.N.C.

Anomaliile malformative congenitale ale sistemului nervos central sînt descrise într-o varietate foarte mare de forme anatomo-clinice.

Factorii lor determinanți sînt în general aceiași cu ai altor morfodisplazii, care pot acționa fie direct asupra parenchimului nervos și țesuturilor sale înaintea formării lor ca un organ bine definit din perioada embriogenetică pînă în luna a V-a de viață intrauterină, sau apoi, din perioada fetală, fie asupra structurilor osoase ce-l adăpostesc, exercitînd astfel o influență nefavorabilă asupra dezvoltării lui. Așadar, originea lor poate fi genetică, sau dobîndită prin acțiunea teratogenă a unor factori din perioada embriofetală.

Ele pot fi astfel expresia unor defecte de dezvoltare a sistemului nervos din cursul perioadei embrionare, sau a unor leziuni ale acestuia, consecutive acțiunii agresive a unor factori de obicei infecțioși, traumatici sau metabolici din cursul perioadei fetale și perinatale.

Malformațiile congenitale, afectînd creierul, cerebelul, trunchiul cerebral sau substanța medulară, se datorează în cele mai multe din cazuri unor defecte de închidere ale tubului neural, a unor defecte în diferențierea și maturizarea hemisferelor cerebrale, sau a unor defecte primare în dezvoltarea circulației lichidului cefalorahidian, vinovate de determinarea hidrocefaliei congenitale.

Cu toată incidența lor relativ redusă, o parte dintre ele întîlnindu-se foarte rareori, importanța cunoașterii și identificării lor derivă din aportul pe care astăzi îl pot aduce, pentru unele din cazuri, intervențiile chirurgicale corective sau paleative.

Malformațiile congenitale ale sistemului nervos central prezentîndu-se într-o diversitate remarcabilă de forme anatomo-clinice, se pot face cunoscute clinic din perioada neo-natală sau mai tîrziu, în alte etape ale copilăriei, prin manifestări mai mult sau mai puțin evidente, după cum unele dintre ele sînt incompatibile cu viața, sau au o evoluție însoțită de deficite mintale profunde.

Din rîndul anomaliilor prin defecte de închidere a tubului neural fac parte, după P. R. Huttenlocher: anencefalia, encefalocelul, mielomeningocelul, spina bifida ocultă, sinusul dermal, chistul neurenteric; pe cînd din al celor *prin defecte de diferențiere și creștere a hemisferelor cerebrale*, unele defecte cromozomale, sindroamele morfologice cu întîrziere mintală, holoprozencefalia, agenezia corpului calos, porencefalia și hidrancefalia, polimicrogiria, microcefalia și megalencefalia. Alături de acestea mai trebuiesc incluse *malformațiile cerebelului* reprezentate de atrofia cerebeloasă, sindromul Dandy-

Welker, malformaţia Arnold-Chiari, precum şi *malformaţiile măduvei* şi anume disrafismul, diastemomielia, siringomielia şi siringobulbia, iar din rîndul *malformaţiilor osoase* ce pot avea o expresie neurologică, craniosinostozele cu cele 6 tipuri şi malformaţia rahidiană Klippel-Feil, caracterizată de fuzionarea vertebrelor C_3 cu C_4.

Anencefalia. Este o malformaţie relativ frecventă, transmisă genetic, care se caracterizează prin absenţa hemisferelor cerebrale şi a boltei craniene, hipofiza fiind în cele mai multe din cazuri ectopică. Anomalia este incompatibilă cu viaţa.

Encefalocelul. Apare ca o anomalie consecutivă unei malformaţii craniene, *cranium bifidum*, forma sa majoră prin care, datorită acestui defect întîlnit cel mai frecvent în regiunea occipitală, apoi în cea frontală, parietală sau naso-faringiană, herniază într-un fund de sac numai meningele, formînd meningocelul cranian, sau/şi creierul, constituindu-se astfel encefalocelul.

Anomalia este recunoscută de la naştere, asociindu-se adeseori hidrocefalia. Tratamentul anomaliei este chirurgical, dar reintegrarea conţinutului encefalocelului nu întotdeauna este posibilă.

Cranium bifidum, ca anomalie osoasă craniană, poate fi întîlnit şi sub o formă minoră, ocultă, ca o lacună osoasă occipitală, interparietală sau mediofrontală, descoperită ocazional la palpare sau prin examen radiologic.

Fig. 1. **Cranium bifidum.** Formă minoră cu lacună osoasă medio-frontală.

Mielomeningocelul. Anomalia este analoagă encefalocelului, caracterizîndu-se prin hernierea meningelor şi a măduvei la nivelul spinei bifida, forma severă, care se constituie ca o malformaţie reprezentată de absenţa închiderii posterioare a canalului medular.

Spina bifida este de fapt anomalia de bază. Ea poate să apară într-o varietate de forme, grupate obişnuit în spina bifida ocultă şi deschisă. Anomalia este considerată ca foarte frecventă, estimîndu-se cu o incidenţă de 1 caz la 800 de naşteri.

Formele ocultă nu se însoţesc de hernieri ale meningelor şi substanţei medulare, dar pot coexista fie cu leziuni intraspinale de tipul diastometomieliei, al unor chisturi dermatoide intrarahidiene ce pot da naştere unor suferinţe neurologice progresive, fie cu unele fistule dermice ce pot permite comunicarea meningelor la exterior, apărînd astfel ca un potenţial de risc foarte crescut pentru meningitele purulente recidivante.

Formele descrise se pot însoţi de hernierea în diferite grade numai a meningelor, constituindu-se ca entităţi cunoscute sub numele de meningocele, sau/şi a substanţei medulare ca mielomeningocele.

Meningocelul se recunoaşte clinic prin prezenţa unei formaţiuni tumorale de diferite mărimi, situată median în regiunea dorsală, penetrabilă la fascicolul luminos prin transiluminare, lipsită de alte semne neurologice şi fără să determine hidrocefalie.

Mielomeningocelul, faţă de meningocel, poate prezenta în plus manifestări neurologice severe, variabile după localizarea lui, constînd din pareze sau paralizii ale membrelor inferioare şi tulburări sfincteriene anale şi vezicale mai ales, însoţindu-se adeseori şi de o hidrocefalie. Pe lîngă evoluţia progresivă a tulburărilor neurologice sînt de temut şi complicaţiile septice.

Tratamentul acestor anomalii este chirurgical, corectiv, de preferat cît mai repede posibil, înaintea constituirii şi agravării leziunilor progresive.

Scanned with OKEN Scanner

Holoprozencefalia. Cunoscută și sub termenul de *arhinencefalie*, această anomalie cuprinde un grup de malformații caracterizate prin absența diviziunii complete a telencefalului în cele două emisfere, cu asocierea adeseori a unor malformații faciale de tipul ciclopiei, pînă la formele minime de hipertelorism orbitar.

Agenezia corpilor calozi. Este una dintre malformațiile cele mai frecvente, caracterizîndu-se prin absența parțială sau completă a fibrelor transversale ce leagă cele două emisfere.

Poate fi întîlnită mai rar ca o anomalie izolată, fiind bine tolerată, sau, în cele mai multe din cazuri, asociată unor malformații cerebrale complexe, realizînd tabloul clinic al unei encefalopatii cronice.

Se apreciază că anomalia poate fi întîlnită în 3 pînă la 5% din cazurile cu deficiențe mintale profunde.

Anomalia este de cele mai multe ori recunoscută la necropsie, sau cu ajutorul encefalografiei gazoase, cînd sînt asociate și alte anomalii faciale.

Sindroamele morfologice cu întîrziere mintală. Sînt reprezentate de numeroase alte malformații ale sistemului nervos central care nu prezintă nici o specificitate clinică sau neuro-radiologică, manifestîndu-se ca oricare din encefalopatiile cronice neprogresive.

Porencefalia. Anomalia poate fi congenitală, ca rezultat al unor procese greu de definit, sau dobîndită, după naștere, ca urmare a acțiunii unor factori infecțioși sau traumatici.

Formele congenitale se pot asocia și altor anomalii ale sistemului nervos central sau metabolice. Se caracterizează morfologic prin prezența unei cavități chistice netumorale, de obicei unică, în parenchimul cerebral, putîndu-se deschide la nivelul ventriculului lateral sau la nivelul spațiilor subarahnoidiene.

Manifestările clinice sînt variate și fără o semnificație deosebită, cu excepția cazurilor ce pot îmbrăca un caracter evolutiv acut printr-un sindrom de hipertensiune intracraniană sau prin hemoragiile intrachistice sau meningeale cu care se poate complica. Nu rareori afecțiunea se poate face cunoscută clinic prin manifestările unei hidrocefalii evolutive și instalarea unor hemipareze sau hemiplegii, sau a unor convulsii generalizate sau localizate.

Tratamentul afecțiunii este chirurgical.

Hidrancefalia. Reprezintă se pare forma extremă a porencefaliei, constînd din absența totală sau subtotală a hemisferelor cerebrale, reduse la niște saci membranoși, locul lor putînd fi ocupat și de către lichidul cefalorahidian.

Cerebelul, trunchiul cerebral, măduva sînt păstrate în condiții normale. Volumul capului prezentînd dimensiuni variabile, de cele mai multe ori poate să apară de la naștere foarte mare.

Manifestările clinice neurologice pot conduce imediat la instalarea unei tetraplegii spastice, însoțită de convulsii repetate, ce evoluează pe fondul unei întîrzieri marcate neuropsihice și somatice și al cărui sfîrșit letal are loc după primele luni de viață.

Microcefalia congenitală. Mai este denumită micrencefalie, definindu-se astfel volumul și greutatea mică a encefalului.

Este o anomalie de cele mai multe ori de origine genetică, o aberație autozomală care se însoțește și de reducerea importantă a perimetrelor craniului.

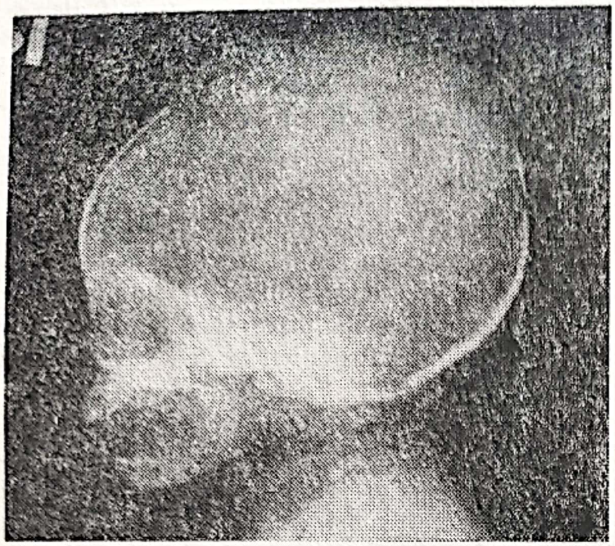
Microcefalia congenitală mai poate fi datorată și acțiunii teretogene a unor factori toxici sau infecțioși din perioada embriofetală, după cum, în unele cazuri, afecțiunea mai poate rezulta ca urmare a acțiunii unor factori agresivi din cursul nașterii sau din primele luni de viață, fiind vorba de microcefaliile dobîndite, consecutive traumatismului obstetrical la naștere sau unor infecții meningocerebrale din perioada neo-natală.

Creierul poate fi aparent normal, dar miniatural, sau de aspect microgiric, pahigiric ori lizencefalic.

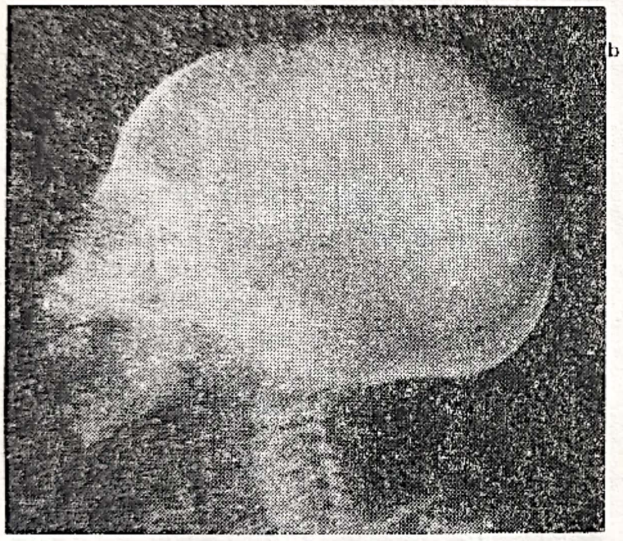
Evoluția acestor copii se caracterizează printr-o întîrziere remarcabilă psiho-intelectuală și somatică.

Megalencefalia. Se constituie ca o malformație în care masa creierului este foarte mult dezvoltată în volum și greutate, consecutiv căreia este foarte mult mărită și

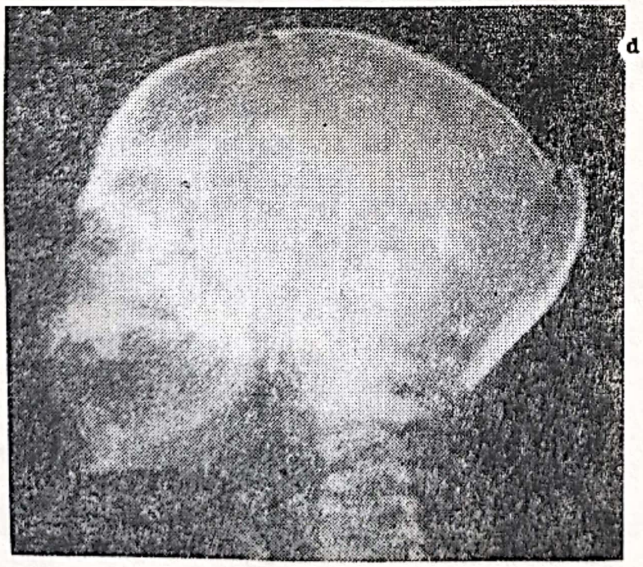
Scanned with OKEN Scanner



a



b



d

c

Fig. 2. (a ; b ; c faţă şi profil ; d) *Diferite aspecte radiologice de* **microcefalie** : *(a)* cu lipsă totală de osificare la nivelul oaselor parietale şi hernierea substanţei cerebrale ; *(b)* cu prezenţa în insule a osificării cutiei craniene ; *(c)* faţă şi profil, cu suturi dehiscente şi fontanele larg deschise ; *(d, e)* cu încălecări osoase la nivelul fontanelelor frontală şi occipitală.

Scanned with OKEN Scanner

cutia craniană, impunînd diferențierea ei de hidrocefalie.

Formele primitive, ce intră în discuție, sînt foarte rar întîlnite și ele trebuiesc diferențiate de cele secundare apărute în cursul unor leucodistrofii, neurolipidoze sau mucopolizaharidoze.

Acești copii, de la naștere, au craniul mare, prezentînd în lunile imediate o întîrziere însemnată a dezvoltării lor psihomotorii și somatice. Ei sînt hipotoni și adeseori evoluția lor este intercalată de apariția convulsiilor generalizate și din ce în ce mai frecvente, supraviețuirea lor fiind estimată de la cîteva luni la primii 2 ani.

Atrofia cerebeloasă. Este o anomalie extrem de rară, o eredopatie autozomală recesivă a cărei precizare diagnostică se bazează numai pe modificările anatomopatologice, clinic putîndu-se manifesta printr-o întîrziere somatopsihică foarte marcată, însoțită de apariția precoce a unei ataxii cerebeloase, convulsii, hipotonie, microcefalie. Anomalia este compatibilă pentru lungi perioade de viață, moartea survenind prin infecții intercurente.

Agenezia cerebelului. Este de asemenea o anomalie congenitală foarte rară, care poate să intereseze în totalitate sau parțial hemisferele și vermisul, ori numai vermisul.

Formele cu agenezie totală sînt foarte severe, ataxia prin care de obicei se manifestă evoluînd pe fondul unei encefalopatii cu deficit psiho-intelectual foarte marcat.

Sindromul Arnold-Chiari. Malformație rar întîlnită, se caracterizează prin asocierea a două anomalii și anume o heteropatie cerebeloasă și o displazie bulbară, descriindu-se trei tipuri, în raport cu angajarea cerebelului și bulbului.

De fapt în această malformație este vorba de alungirea bulbului și a vermisului, obstruînd foramen magnum.

Manifestările clinice sînt variate, fiind condiționate de tipurile morfologice și de vîrsta copilului. Astfel mielomeningocelul, hidrocefalia, sindromul de hipertensiune intracraniană, leziunile asupra nervilor cranieni, tulburările senzitive, manifestările cerebeloase sînt simptomele neurologice complexe care pot să apară în evoluția acestei malformații, care necesită un tratament chirurgical cu caracter decompresiv și de derivație a lichidului cefalorahidian.

Hidrocefalia. Această anomalie poate recunoaște o origine congenitală, prezentîndu-se ca o malformație adevărată, sau dobîndită prin acțiunea unor factori diverși, de obicei traumatici, toxici sau infecțioși, petrecută în perioada perinatală sau după naștere.

Anomalia se caracterizează prin creșterea volumului spațiilor intracraniene ale lichidului cefalo-rahidian sub efectul presiunii lui în exces, care antrenează concomitent o creștere semnificativă a volumului craniului.

În marea lor majoritate, hidrocefaliile sînt datorate unei tulburări în circulația lichidului cefalorahidian care nu mai poate ajunge la nivelul fundului de sac lombar unde, în mod fiziologic, el este rezorbit, acumulîndu-se astfel în porțiunile supraiacente obstacolelor constituite pe acest traseu.

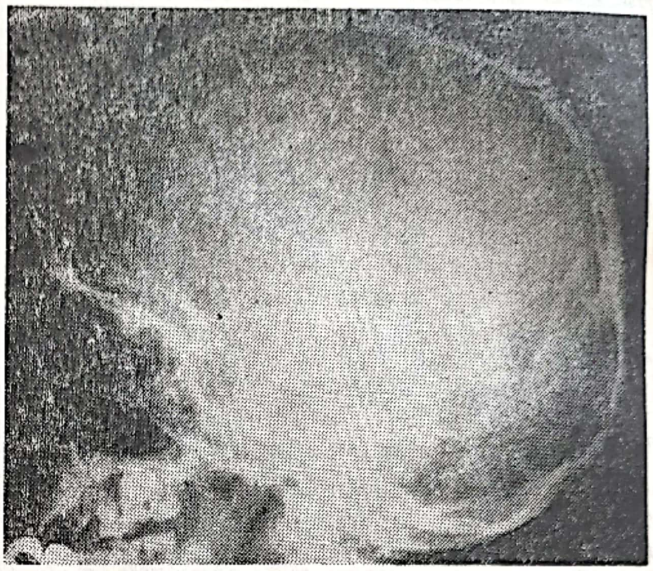
Există și hidrocefalii fără obstacol în circulația lichidului cefalorahidian, consecutive fie unei hiperproducții a lichidului din partea plexurilor, ca urmare spre exemplu a unor papiloame de la acest nivel, fie unor defecte de rezorbție, așa cum se presupune că se întîmplă în cursul unor afecțiuni însoțite de hiperproteinorahie.

Sediile obstacolelor unde poate fi blocată circulația lichidului sînt: apeductul lui Silvius, orificiile lui Magendie și Lushka, sau cisternele de la bază și șanțurile silviene.

Blocajul lichidului cefalorahidian, după J. Aicardi, poate fi datorat: *la nivelul apeductului Silvius* unei stenoze malformative sau unei atrezii congenitale, toxoplasmozei sau altor procese inflamatorii, unor stenoze cicatriciale posttraumatice sau postmeningitice, precum și, în rare cazuri, unor tumori; *la nivelul orificiilor Magendie și Lushka*, malformației Arnold-Chiari, spinei bifida, anomaliei Dandy-Walker, prin imperforația congenitală a orificiilor ventriculului al 4-lea și dilatația chistică, obliterărilor inflamatorii, tumorilor fosei posterioare; iar *la nivelul cisternelor de la bază și al șanțurilor silviene*, sechelelor posthemoragice din cursul encefalopatiei posttraumatice la naștere și celor postmeningitice, tumorilor, mai ales din cursul leucemiilor, precum și supraîncărcărilor din cursul bolilor metabolice, ca în boala Hurler.

Scanned with OKEN Scanner

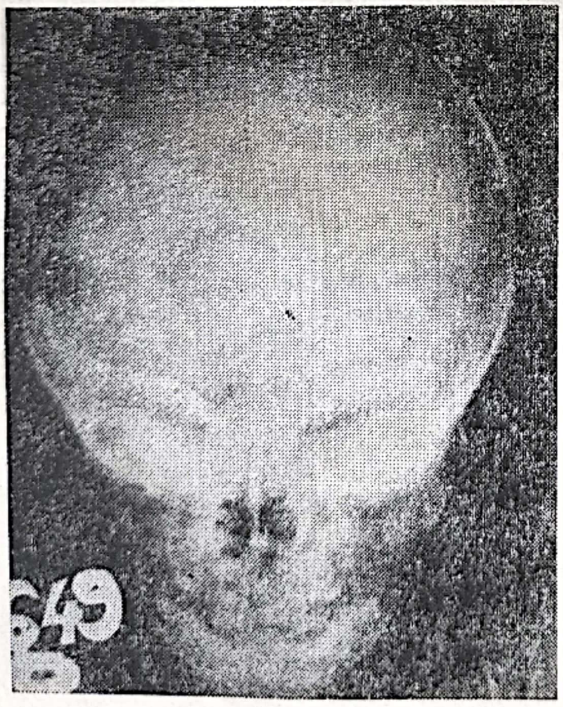
3 *a* faţă



3 *a* profil

Fig. 3. (faţă şi profil). **Hidrocefalie :** *(a) pe radiografia fără contrast,* faţă şi profil, se evidenţiază creşterea marcată în volum a cutiei craniene, precum şi o accentuare a impresiunilor digitale, fără modificări ale suturilor ; *(b) pneumoencefalografia,* faţă şi profil, pune în evidenţă în plus lipsa de umplere cu aer a ventriculului stîng şi mărirea de volum a ventriculului lateral drept.

3 *b* faţă



3 *b* profil

Mielomeningocelul se însoțește, de asemenea, foarte frecvent de o hidrocefalie, ca de altfel și sindromul Arnold-Chiari.

Diagnosticul hidrocefaliei în formele evoluate este exprimat de creșterea frapantă în volum și aspectul caracteristic al capului, circulația lui venoasă colaterală foarte evidentă și aspectul particular al poziției joase a globilor oculari cu privirea lor în apus de soare, iar la sugar, în plus, prin dehiscența marcată a suturilor și deschiderea largă a fontanelelor. În perioada de debut, un bun criteriu îl constituie creșterea rapidă a perimetrului cranian, care obligă măsurarea lui periodică.

Depistarea cît mai precoce a hidrocefaliei are o deosebită importanță pentru aplicarea unei atitudini terapeutice, care reclamă de obicei intervenții neuro-chirurgicale rapide, deoarece, în cele mai multe din cazuri, evoluția spontană a bolii este progresivă. Din această cauză investigațiile suplimentare, în formele incipiente, implică efectuarea unor explorări neuro-radiologice, apelîndu-se la encefalografia gazoasă și cu lipidol, la arteriografie și chiar la cisternografii cu izotopi radioactivi, paralel cu examenul lichidului cefalorahidian, explorarea prin transluminare, examenul fundului de ochi, reacțiile serologice pentru toxoplasma.

Diagnosticul diferențial se impune în primul rînd cu chisturile arahnoidiene, hidranencefalia, tumorile intracraniene și hematomul subdural.

Tratamentul chirurgical actual are drept scop de a deriva circulația lichidului cefalorahidian în exces printr-un shunt ventriculocardiac sau ventriculo-peritoneal cu valvă, obținîndu-se rezultate mulțumitoare în formele care nu se însoțesc de leziuni parenchimatoase.

Craniosinostozele. Sînt anomalii denumite și craniostenoze, datorate osificării premature a suturilor craniene. Ca urmare a faptului că oasele craniului cresc numai prin intermediul acestor suturi și într-o direcție perpendiculară lor, prin osificarea acestora înainte de vreme, are loc deformarea cutiei craniene datorită expansiunii defectuoase a oaselor corespunzătoare suturilor prea devreme sudate. Se produc astfel deformări ale craniului însoțite adeseori de un sindrom de hipertensiune intracraniană, gravitatea lor variind cu numărul și natura suturilor osificate.

Fig. 4. (față și profil). **Craniostenoză de tip scafocefalie.** Se remarcă osificarea prematură numai a suturii sagitale.

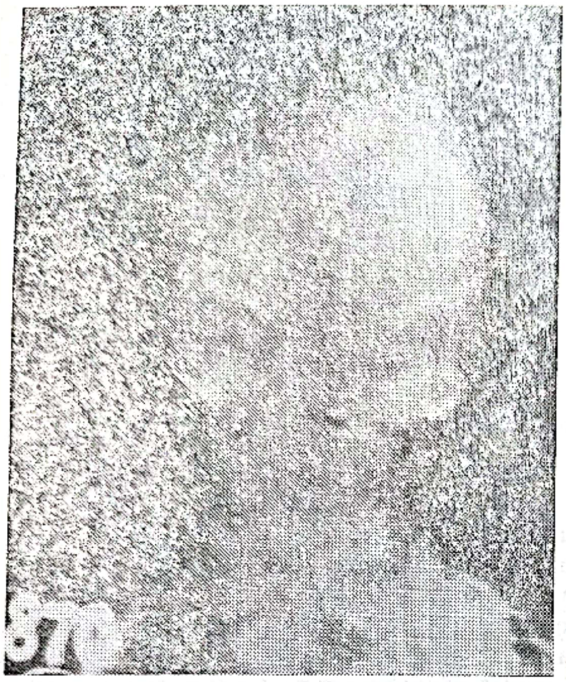


Fig. 5. (faţă şi profil). **Sindrom Apert.** Radiografia de craniu pune în evidenţă lipsa suturii sagitale şi ale celorlaltor două suturi, precum şi aspectul de craniu turtit.

Toate aceste anomalii au o origine genetică, unele dintre ele apărînd ca boli familiale, iar altele avînd un mod dominant de transmitere.

Se descriu mai multe tipuri de craniostenoze, ale căror particularităţi merită a fi reţinute. Astfel, *scafocefalia* se realizează ca anomalie prin osificarea prematură numai a suturii sagitale, însoţindu-se rareori de un sindrom de hipertensiune intracraniană, pe cînd în *brachicefalie,* osificarea precoce se produce asupra suturii coronale, acest tip de craniostenoză însoţindu-se de asemenea în rare cazuri de un sindrom de hipertensiune intracraniană, dar foarte frecvent de malformaţii ale membrelor şi adeseori de o debilitate mintală. *Oxicefalia* este craniostenoza în care suturile afectate sînt cea sagitală şi cea coronală, fiind frecvent posibile anomaliile membrelor şi creierului, precum şi hipertensiunea intracraniană.

Microcefalia şi *boala Cruzon* se însoţesc de suturarea precoce şi concomitentă a suturilor sagitală, coronală şi lambdoidă, concomitent cu dezvoltarea constantă a unei hipertensiuni intracraniene importante, boala Cruzon prezentînd în plus hipoplazia maxilarului superior, prognatism şi exoftalmie.

Boala Apert prezentînd aceleaşi osificări precoce, se caracterizează prin osificarea iniţială a suturii sagitale şi în mod secundar a celorlaltor două suturi, precum şi prin asocierea unei sindactilii totale şi a unei debilităţi mintale accentuate, alături de agenezia corpilor caloşi.

Unul din riscurile cele mai mari ale acestor anomalii îl constituie atrofia optică cu cecitatea consecutivă, întîlnită în formele cu hipertensiune intracraniană, alături de debilitatea mintală caracteristică unora din tipurile mai sus amintite, concomitentă şi cu alte tulburări neuropsihice, determinate de anomaliile creierului cu care se însoţesc.

În aceste forme tratamentul chirurgical aplicat, de preferat pînă la împlinirea vîrstei de 6 luni, urmăreşte expansionarea creierului şi remodelarea craniului.

BOLILE DEGENERATIVE ALE S.N.C.

Bolile degenerative ale sistemului nervos central sînt rar întîlnite, deşi se prezintă, ca şi malformaţiile congenitale, într-o mare varietate de forme morfoclinice.

Scanned with OKEN Scanner

Originea lor este obișnuit genetică, recunoscîndu-se ca mod de transmitere pentru cele mai numeroase dintre ele caracterul recesiv autozomal, unele din ele cum este boala Lesch-Nyman, privind deficitul enzimatic hipoxantinguanin-fosforibosyl-transferaza, prezentînd un mod de transmitere legat și de sex, sau altele un caracter autozomal dominant, cum sînt distazia areflexică ereditară, eredoataxia P. Marie, coreea Huntington etc.

În raport cu anomaliile înăscute prin care se fac cunoscute, aceste afecțiuni pot fi grupate în boli *degenerative ce însoțesc boli metabolice cunoscute*, apărînd ca eredopatii chimiodisplazice, exprimate de către deficitele în diferite enzime și în *boli degenerative fără tulburări metabolice cunoscute.*

Totodată ele mai sînt grupate în raport cu tulburările metabolice angajate și afectarea diferitelor țesuturi ale sistemului nervos central. Din acest punct de vedere sînt luate în considerare bolile degenerative ale S.N.C. în care în mod inițial sau esențial procesele patologice se petrec asupra substanței albe sau cenușii prin leziuni difuze, ori, mai mult sau mai puțin, elective, după cum ele mai pot fi încadrate și ca boli prin supraîncărcare datorită unor tulburări ale metabolismului lipidic sau al altor substanțe primare, sau ca boli fără tulburări metabolice sigure.

Din rîndul afecțiunilor ce afectează substanța albă în care procesele degenerative sînt difuze fac parte, după R. Perelman, *bolile dismielinizante*, respectiv leucodistrofiile prin supraîncărcare, cele fără tulburări metabolice sigure și alte leucodistrofii, precum și *bolile demielinizante*, iar din partea *celor elective*, mieloza centropontină și boala Leber.

Urmînd această clasificație, afecțiunile ce interesează în mod difuz *substanța cenușie* prin *supraîncărcare* sînt sfingolipidozele, ceroido-lipidozele, mucopolizaharidozele și boala Pompe, respectiv glicogenoza tip VIII; iar *fără încărcare*, boala Menkes, boala Alpers, boala Lafora, boala Leigh-Feigin-Wolf.

Din rîndul *afecțiunilor cu leziuni* mai mult sau mai puțin *elective* privind degenerescența nucleilor cenușii centrali însoțindu-se și de tulburări metabolice cunoscute, face parte boala Wilson, iar din al celor fără tulburări metabolice cunoscute, coreea Huntington, distonia musculară deformantă, sindromul Fah, parkinsonul juvenil etc.

Ca afecțiuni cu leziuni elective față de substanța cenușie se mai înscriu și degenerescențele ereditare spino-cerebeloase, din care fac parte boala Friedreich, ataxia cerebeloasă Pierre-Marie, paraplegia spastică familială și boala Roussy-Lévy, precum și acele forme înrudite cu unele tulburări metabolice cunoscute, cum sînt sindromul Marinescu-Sjögren, ataxia telengiectazică, *abeta*lipoproteinemia.

Marea varietate de forme anatomo-clinice apare totuși în contrast cu incidența foarte mică a fiecăreia dintre aceste entități, concomitent și cu marile dificultăți în individualizarea lor, care nu rareori în formele cu tulburări de conducere, impun biopsia de nervi periferici, iar în unele cazuri cu implicații terapeutice și diagnostice, practicarea, după unii autori, a biopsiei cerebrale, nu înainte de a fi epuizate toate celelalte investigații obișnuite.

În continuare vor fi prezentate unele din bolile degenerative cele mai semnificative, formele ce însoțesc boli metabolice cunoscute fiind descrise în capitolul bolilor metabolice. De altfel, encefalopatia fenilpiruvică și galactozemia au fost expuse în primul volum, la capitolul patologia nou-născutului, în cadrul anomaliilor ce necesită o depistare și un tratament precoce.

BOLILE DEGENERATIVE ALE SUBSTANȚEI ALBE

Sînt cuprinse în acest grup *leucodistrofiile*, considerate ca boli dismielinizante, consecutive unor deficite enzimatice transmise genetic, capabile să determine unele anomalii cantitative și calitative ale mielinei, precum și *bolile degenerative demielinizante*, determinate mai degrabă de distrucția mielinei, în multe din cazuri prin procese inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCODISTROFIILE

Considerate ca boli dismielinizante, determinate de unele deficite enzimatice transmise genetic care angajează, în cele mai multe din cazuri, o tulburare cantitativă sau calitativă a sintezei mielinei, leucodistrofiile recunosc un număr variat de entităţi morfoclinice.

Ele mai sînt grupate anatomic şi după caracterul particular tinctorial al mielinei în : leucodistrofii sudanofile, metacromatice şi ortocromatice.

Cu toată varietatea lor de forme şi entităţi individualizate, leucodistrofiile sînt foarte rar întîlnite şi deţin unele trăsături comune, de o mare valoare diagnostică, în raport cu alte afecţiuni ale sistemului nervos.

Din acest punct de vedere, ţinîndu-se seama de caracterul lor de transmitere ereditară, ancheta familială deţine un rol esenţial prin obţinerea unor informaţii legate de antecedentele neurologice din familie, alături de unele din manifestările neurologice şi psihice pe care le prezintă copilul.

Este vorba în primul rînd de apariţia unor tulburări motorii cu caracter progresiv, sesizabile din primele luni sau mai tîrziu şi exprimate de hipotonia şi apoi de ataxia şi paralizia spastică ce determină o regresiune a dezvoltării motorii ce se accentuează în timp, concomitent cu instalarea unor tulburări semnificative de ordin psihic şi intelectual, transpuse de unele modificări comportamentale şi de pierderea treptată a unor însuşiri psiho-intelectuale, pînă la stadiul de demenţă cu rigiditate decerebrată.

Prin aceste caractere comune, leucodistrofiile mai poartă denumirea de boli familiale progresive, descriindu-se în raport cu debutul lor aparent clinic trei grupe de forme şi anume : *formele infantile*, cu debut din primele luni de viaţă ; *formele juvenile*, ale căror prime manifestări se fac cunoscute după perioada vîrstei mici şi pînă în pubertate ; precum şi *formele tardive*, cu moment de apariţie după pubertate.

Se descrie de asemenea şi un număr variat de forme individualizate din care fac parte : boala Palizaeus-Merzbacher, boala Seitelberger, forma simplă sudanofilă, toate leucodistrofii sudanofile, sulfatidoza, o leucodistrofie metacromatică determinată de deficitul în *arysulfataza A*, boala Alexander, degenerescenţa spongioasă a nevraxului etc., fiecare dintre ele fiind extrem de rar întîlnite.

Prin caracterul evolutiv progresiv al tulburărilor psihomotorii, afectînd în aceeaşi măsură şi intelectul, formele cu debut precoce sînt cele mai grave, fiecare dintre leucodistrofii putînd debuta foarte devreme.

Totodată pentru unele din ele, cum sînt boala Palizaeus-Merzbacher, boala Seitelberger şi forma simplă, modul lor de transmitere este legat de sex, iar degenerescenţa nevraxului este întîlnită cu predilecţie în rîndul populaţiei de origine evreiască.

Leucodistrofia sudanofilă familială, forma simplă, se însoţeşte adeseori şi de un sindrom Addison-Schilder cu insuficienţă suprarenală şi cecitate, după cum boala Palizaeus-Merzbacher de asemenea se caracterizează prin atingerea nervului optic, prezentînd în plus microcefalie şi hipodezvoltare staturo-ponderală, pe cînd boala Alexander, în formele precoce, o creştere progresivă a perimetrului cranian.

BOLILE DEGENERATIVE DEMIELINIZANTE

Din acest grup fac parte : degenerescenţa microchistică denumită şi spongioza juvenilă sau sindromul Kearns, boala Schilder, scleroza în plăci, neuromielita optică acută, encefalomielita acută diseminată, leucoencefalita acută necrozantă etc.

Cele mai multe dintre ele nu par a avea o origine ereditară, după cum unele, cum sînt spre exemplu boala Schilder, scleroza în plăci, encefalomielita acută diseminată, leucoencefalita necrozantă hemoragică sînt sigur determinate de cauze de natură inflamatorie, infecţioasă, toxică etc.

Boala Schilder. Este o afecţiune foarte rară, descrisă şi sub denumirea de encefalită periaxială difuză.

Se caracterizează prin prezenţa unor leziuni bilaterale intense de demielinizare a substanţei albe determinate de procese mielino-clazice ce interesează centrul oval, axa albă a circonvoluţiunilor şi corpul calos, predominînd în regiunea occipitoparietală, însoţindu-se şi de reacţii inflamatorii peri-

Scanned with OKEN Scanner

vasculare precum și de o reacție gliofibrilară importantă.

Etiologia bolii este necunoscută, apreciindu-se ca nefiind o boală ereditară, deși în unele cazuri se asociază leucodistrofiei simple, o eredopatie recesivă legată de sex.

Debutînd de obicei în cursul celei de a doua copilării, se manifestă clinic printr-o hemiplegie, para sau tetraplegie progresive, convulsii, tulburări sensitive și de vorbire, cărora li se alătură deteriorarea intelectuală progresivă și tulburările de vedere, în final după o perioadă de 1—3 ani sfîrșind prin tetraplegie spastică și demență profundă cu cecitate și surditate uneori.

Spongioza cerebrală juvenilă. Denumită și sindromul Kearns, sau encefalopatia spongioformă Daroff, este de asemenea o afecțiune foarte rar întîlnită, în care procesele de demielinizare sînt reprezentate de degenerescența difuză microchistică a substanței albe, însoțite uneori și de calcificări ale vaselor nucleului cenușiu central.

Etiologia bolii este de asemenea necunoscută, iar debutul ei se anunță de obicei după vîrsta de 3 ani, printr-un sindrom neuropsihic cu evoluție progresivă, constînd dintr-un grup de manifestări de tip cerebelos bilateral, paralizia unor nervi cranieni, mai ales a facialului, iar în timp și cu tulburări de deglutiție, surditate și cecitate, imobilitatea globilor oculari, amiotrofie tardivă, atingeri cardiace și deteriorarea mintală.

Acești copii sînt hipotrofici, prezentînd și un dismorfism cranio-facial. Ei pot supraviețui pînă la pubertate.

Scleroza în plăci. Considerată astăzi ca o boală virală, incidența ei la copil nu pare a fi atît de rară dacă se apreciază că un număr însemnat dintre formele adultului își au debutul lor în perioada copilăriei.

Caracterizîndu-se prin leziunile de demielinizare diseminate cu evoluția în pusee, petrecute mai ales asupra trunchiului cerebral, cerebelului și nervului optic, primele manifestări apar de obicei în perioada de școlar mare, remarcîndu-se printr-o simptomatologie foarte variată. De cele mai multe ori debutul bolii se anunță prin scăderea marcată uni sau bilaterală a acuității vizuale, expresie a nevritei optice ce poate conduce la atrofia acestui nerv. Se apreciază că pînă la 25% dintre nevritele optice ale copilului se datorează totuși sclerozei în plăci. Concomitent sau în timp i se pot alătura un sindrom cerebelos sau cerebelo-vestibular, precum și unele manifestări piramidale și sfincteriene, apărînd în pusee la intervale rare, cînd noi leziuni se pot face remarcate, iar cele inițiale să regreseze.

Evoluția bolii este variabilă, întîlnindu-se forme de aspect acut și grav cu caracter invalidant, sau forme trenante, capricioase, ce se continuă apoi cu o evoluție asemănătoare la vîrsta adultă.

Tratamentul bolii este simptomatic, putîndu-se recurge în plin puseu, cu rezultate favorabile, la corticoterapie.

BOLILE DEGENERATIVE ALE SUBSTANȚEI CENUȘII

Din această grupă fac parte bolile ale căror leziuni au un caracter difuz față de substanța cenușie, precum și cele în care procesele degenerative interesează în mod electiv centrii cenușii.

BOLILE DEGENERATIVE DIFUZE

În categoria acestor afecțiuni sînt cuprinse unele entități ale căror manifestări clinice sînt predominate, odată cu debutul lor, de regresia progresivă a dezvoltării psihomotorii și intelectuale ce se desfășoară pe fondul unor tulburări neuromotorii relevate prin crize convulsive, de obicei generalizate.

Afectarea difuză a substanței cenușii este diversă. Ea poate fi consecința unor deficite enzimatice înăscute prin supraîncărcarea substanței cerebrale cu unii metaboliți rezultați în cadrul unor tulburări ale metabolismului lipidic sau a altor tulburări de metabolism, cum sînt sfingolipidoza, ceroid-lipofuscinoza sau mucopolizaharidozele și boala Pompe.

În cadrul acelorași manifestări patologice, asemenea leziuni mai pot să aibe loc și pe fondul unor tulburări metabolice cunoscute, fără să se producă însă o supraîncărcare a substanței cenușii, ca în boala Menkes

Scanned with OKEN Scanner

denumită şi boala părului creţ, existînd totodată şi unele boli în care tulburarea metabolică este incertă sau necunoscută, ca în boala Alpers, boala Feigin-Wolf şi boala Lafora.

Afecţiunile metabolice care se însoţesc de leziuni degenerative difuze ale substanţei cenuşii, manifestîndu-se în cadrul acestor entităţi, vor fi descrise în capitolul rezervat lor, urmînd a fi prezentate în continuare cîteva dintre aspectele mai importante privind boala Leigh-Feigin-Wolf şi boala Lafora.

Boala Leigh-Feigin-Wolf. Descrisă şi sub denumirea de encefalomielopatia necrozantă, se constituie ca o boală familială foarte rară al cărui mod de transmitere este autozomal recesiv, presupunîndu-se că la originea ei ar fi vorba de un deficit înăscut enzimatic, total sau parţial, privind *fosfotransferaza cerebrală* sau *piruvat-carboxilaza.*

Din punct de vedere morfopatologic, boala se caracterizează prin leziunile de tip spongios ce afectează în mod predominent şi simetric trunchiul cerebral şi nucleii cenuşii centrali, însoţite uneori şi de o demielinizare necrotică în focare a substanţei albe şi adeseori a nucleului oval.

Manifestările clinice apar foarte devreme, obişnuit din perioada de sugar, constînd în principal din instituirea unor tulburări neuropsihice prin care se remarcă oprirea şi apoi regresia dezvoltării psiho-motorii şi intelectuale, alături de manifestările oculare reprezentate de nistagmusul rotator sau orizontal şi cecitatea prin atrofie optică, împreună cu convulsiile frecvente, obişnuit generalizate, şi mişcările atetozice. Pe lîngă aceste manifestări, tabloul clinic este completat de prezenţa constantă a unei simptomatologii şi din partea aparatelor respirator şi digestiv, care constau din crize de polipnee şi dispnee de tip obstructiv cu hiperventilaţie marcată şi tulburări metabolice consecutive, urmate de crize de apnee, anorexie, vărsături, tulburări de deglutiţie.

Evoluţia bolii este în general nefavorabilă, prin caracterul progresiv al leziunilor produse şi al tulburărilor lor consecutive, putîndu-se apela la un tratament cu vitaminele B_1 forte şi B_6, asociate unui regim bogat în glutamină.

Boala Lafora. Este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă rară, care se caracterizează : *anatomo-patologic* prin prezenţa unor granulaţii bazofile răspîndite din abundenţă în substanţa cenuşie a cortexului, talamusului şi locus niger, dar şi la nivelul nervilor periferici şi a altor organe ca ficatul, sau în muşchi ; iar din punct de vedere *clinic*, prin manifestările neuropsihice caracteristice unei epilepsii şi mioclonii ce evoluează pe fondul unei deteriorări progresive psihice şi intelectuale, cu debut de obicei în perioada şcolară prin convulsii.

Evoluţia ei este de asemenea nefavorabilă, decesul înregistrîndu-se în perioada de vîrstă adultă.

BOLILE DEGENERATIVE ELECTIVE

Bolile degenerative mai mult sau mai puţin elective ale substanţei cenuşii pot fi cuprinse în două mari grupe şi anume : a bolilor ce interesează nucleii cenuşii centrali şi a degenerescenţelor ereditare spino-cerebeloase.

A. Bolile degenerative ale nucleilor cenuşii centrali. La rîndul lor cunosc două categorii de afecţiuni, una reprezentată de acea patologie în care tulburările metabolice sînt cunoscute, manifestările neuropsihice apărînd pe fondul general al bolii metabolice, ca în boala Wilson, şi cealaltă, formată de afecţiunile fără tulburare metabolică cunoscută, din rîndul cărora fac parte numeroase afecţiuni neuropsihice, unele dintre ele urmînd a fi prezentate în continuare.

Boala Parkinson, *forma juvenilă descrisă de Hunt*, este o eredopatie familială rar întîlnită, al cărei debut clinic se face cunoscut în cele mai multe din cazuri în perioada şcolară, prin tulburări neuropsihice caracterizate de manifestări de tip extrapiramidal, piramidal şi de ordin mintal, ce au o evoluţie lent progresivă şi severă în perioada adultă, agravată de către infecţiile intercurente.

Afecţiunea s-ar datora unor defecte în metabolismul tirozinei, tiromina, un produs intermediar, acumulîndu-se în cantităţi crescute la nivelul nucleilor cenuşii dacă este blocată transformarea tirozinei în DOPA,

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile anatomo-patologice interesează cu precădere locus palidum, nucleul caudat putamenul.

În tratamentul ei, pentru ameliorarea tulburărilor chinetice se recomandă administrarea cu prudență a *Levadopei*, în doză de 1,5 g pe zi, sau, cu efecte mai favorabile, a *amantadinei*, cîte 200 mg pe zi, putîndu-se recurge în anumite forme la serviciile unor intervenții neurochirurgicale.

Coreea Huntington este o eredopatie dominantă relativ rar întîlnită, estimată de unii autori cu o frecvență pentru toate vîrstele între 3 și 7 cazuri la 100 000 de locuitori, cu debut în unele cazuri din cursul perioadei preșcolare și școlare.

Degenerescența nucleilor bazali, afectînd în mod deosebit nucleul caudat și putamenul, ar putea fi determinată de către deficitul înăscut în *decarboxilaza* acidului glutamic și a *acetyl-colintransferazei*.

Modificările inițiale ale bolii sînt reprezentate de unele dezordini neuropsihice ce constau din apariția unor tulburări în procesul de învățămînt și comportarea copilului, cu scăderea randamentului la învățătură, a unor mișcări involuntare și dezordonate ce se vor contura în perioada de stare a bolii, ca mișcări coreice extinse sau limitate, alături de unele manifestări de tip cerebelos și a unor crize de rigiditate extrapiramidală, care în perioada de stare se situcază pe primul plan, însoțindu-se uneori și de contracții hipertone în crize.

În evoluția bolii tulburările psihice se accentuează progresiv pînă în stadiul de demență, cu apariția totodată și a crizelor de tip comițial, moartea survenind după cîțiva ani de la debutul aparent al bolii.

Se descriu și unele forme așa-zise benigne, care au o evoluție lipsită de tulburări grave de ordin psihic și nu sînt atît de invalidante, citîndu-se și cazuri asimptomatice, purtătoare de gene patologice.

Tratamentul afecțiunii este numai simptomatic.

Distonia musculară deformantă, denumită și distonia de torsiune, este de asemenea o eredopatie cu mod de transmitere dominant sau autozomal recesiv, al cărei debut de cele mai multe ori se face cunoscut clinic spre pubertate, prin tulburări neuromusculare a căror evoluție îi definește însăși numele bolii. Ea mai poate să apară și în condițiile unor sechele posttraumatice sau infecțioase din perioada perinatală, sau să însoțească alte boli degenerative.

Leziunile degenerative întîlnite în cursul acestei afecțiuni se petrec asupra nucleilor bazali, în mod particular asupra corpului striat și uneori și asupra cerebelului, fără să prezinte însă un caracter specific.

Distonia musculară, în perioada de debut a bolii, apare de obicei sub o formă localizată afectînd mai ales grupele musculare ale membrelor inferioare. În evoluție, în decursul a cîțiva ani sau mai devreme, ea devine difuză și interesează întregul sistem muscular, determinînd apariția unor distorsiuni grotești din partea membrelor inferioare și superioare, toracelui, gîtului, feței, abdomenului, sub forma unor spasme tonice ce antrenează mari dificultăți în efectuarea unor activități motorii. Aceste spasme sînt declanșate și agravate de stările emoționale și activitățile musculare, apărînd numai în stările de veghe sub forma unor posturi bizare foarte variate, pe fondul unui tonus și al unei forțe musculare normale între crize și al unei dezvoltări normale psihointelectuale, care se însoțește totuși de o alterare a stării afective prin apariția unei instabilități emoționale accentuate, ori a unor tulburări de somn.

Evoluția bolii este condiționată de caracterul modului genetic de transmitere și precocitatea apariției primelor simptome, cele mai de temut fiind formele cu evoluție rapidă și invalidantă, imobilizînd copilul la pat.

Tratamentul medical se poate adresa administrării în doze progresive de *L-dopa* pînă la 40—120 mg/kg corp greutate și în 24 de ore, cu rezultate bune în unele din cazuri, sau *haloperidolului* în doză de 1—10 mg, în 24 de ore și pe cale orală, care de asemenea poate fi util în unele cazuri. Intervenția neurochirurgicală practicată în unele din cazuri constă din talamotomia stereotactică.

B. **Degenerescențele ereditare spino-cerebeloase.** Cuprind un grup mai larg de boli degenerative ce au ca trăsături comune o

origine genetică şi afectarea predominentă a substanţei medulare interesînd căile spinocerebeloase, cordoanele posterioare şi căile piramidale.

Din acest grup fac parte boala Friedreich, ataxia cerebeloasă Pierre-Marie, paraplegia spastică familială, distazia areflexică, precum şi unele boli înrudite cu unele tulburări metabolice cunoscute, încercînd în continuare să prezentăm unele aspecte mai importante din rîndul unora dintre aceste boli.

Boala Friedreich, sau ataxia Friedreich, este o eredopatie cu modul cel mai frecvent de transmitere autozomal recesiv şi uneori dominant, înregistrîndu-se ca cea mai frecventă afecţiune degenerativă spinocerebeloasă. Ea este totuşi relativ rar întîlnită, mai ales de cînd din cadrul ei au fost separate unele entităţi, aşa cum este ataxia-telangectazia spre exemplu.

Leziunile degenerative medulare afectează în mod constant cordoanele posterioare, angajînd obişnuit atrofia rădăcinilor posterioare cu interesarea şi a protoneuronului senzitiv, degenerescenţa fasciculelor spinocerebeloase, precum şi afectarea într-o foarte mică măsură a căilor piramidale, cu asocierea adeseori a unor leziuni de degenerescenţă şi necroză a fibrelor musculare cardiace.

Manifestările clinice ale bolii apar mai devreme în formele cu mod de transmitere recesiv, obişnuit din perioada şcolară, cuprinzînd un grup variat de simptome cu evoluţie progresivă, caracteristice disfuncţiilor spino-cerebeloase angajate, cărora li se alătură deformările picioarelor de tipul „pes cavus", de picior scobit, printre cele mai precoce semne, şi cifoscolioza, areflexia, pierderea sensibilităţii profunde, un nistagmus orizontal şi adeseori leziunile cardiace, vinovate de moartea bolnavului.

Sindromul cerebelos se evidenţiază prin pierderea echilibrului static, chiar şi în ciuda lărgirii bazei de susţinere prin îndepărtarea picioarelor, agravîndu-se odată cu închiderea ochilor. În evoluţie apar, pe lîngă tulburările de echilibru în mers, tremurăturile intenţionale, adiadococcinezia, dismetria, precum şi unele tulburări de vorbire. Cu timpul mersul devine talonat şi cu mişcări segmentare, bolnavul pierzîndu-şi direcţia de mers în mod deosebit cînd închide ochii.

Evoluţia bolii este dominată de caracterul progresiv dar lent, în cele mai multe din cazuri, al leziunilor degenerative spinocerebeloase, în copilărie moartea survenind prin leziunile cardiace.

Boala este lipsită de un tratament eficient.

Boala Roussy Lévy, sau distazia ereditară areflexică, este considerată ca o formă frustă a bolii Friedreich, sau ca o formă intermediară între aceasta şi amiotrofia Charcot-Marie-Tooth, în rîndul aceloraşi membri de familie putîndu-se întîlni toate aceste trei tipuri de degenerescenţă.

Deşi debutul bolii se înscrie foarte devreme, din primul an chiar, caracterul progresiv al evoluţiei ei este foarte lent, afecţiunea înscriindu-se abia în perioada de vîrstă adultă cu întregul ei ansamblu de manifestări asemănătoare fie bolii Friedreich, fie amiotrofiei.

Ataxia-telangectazia, sau sindromul Louis-Bar, este o eredopatie degenerativă spinocerebeloasă rară, care afectează în mod predominent celulele Purkinje ale cerebelului, precum şi sistemul nervos periferic, făcîndu-se cunoscută din perioada primei copilării.

Se caracterizează clinic printr-un tablou complex de manifestări de ordin neurologic, din partea mucoaselor şi tegumentelor, a aparatului respirator, timusului şi a sistemului imunitar, precum şi al dezvoltării somatice, prin instituirea unei hipotrofii staturo-ponderale sau chiar a unui nanism.

Manifestările neurologice, cu caracter progresiv în evoluţia lor, constau din semnele unui sindrom cerebelos, prin ataxia statică şi cinetică constantă de la debut, cele ale unui sindrom extrapiramidal coreo-atetozic şi tulburările motilităţii oculare, remarcate prin mişcările lente ale ochilor, dar mai ales de către disociaţia dintre mişcările lor şi ale corpului.

Simptomatologia cutanată şi a mucoaselor se face cunoscută prin prezenţa telangiectaziilor situate la nivelul conjunctivei bulbare, urechilor sau gîtului.

Manifestările patologice respiratorii pot fi în final expresia unei bronşiectazii con-

Scanned with OKEN Scanner

secutivă infecțiilor repetate ale căilor respiratorii, care apar cu o deosebită frecvență datorită deficitului în IgA și anomaliilor privind imunitatea celulară.

Timusul fiind hipoplazic, concomitent la acești bolnavi se poate înregistra o limfopenie moderată și hipoplazia ganglionilor limfatici.

Evoluția bolii este întotdeauna severă prin gravitatea invalidității pe care o determină și riscurile nefavorabile ale infecțiilor și accidentelor respiratorii, precum și a tumorilor limfo-reticulare cu care se poate complica, afecțiunea fiind lipsită de un tratament corespunzător.

Ataxia cerebeloasă degenerativă de tip Pierre Marie, rar întîlnită ca entitate clinică, afectînd cu predominență sexul feminesc, apare în mod excepțional în cursul copilăriei.

Prin caracterul electiv al leziunilor de degenerescență pentru fascicolele piramidale directe și încrucișate ale căilor spinocerebeloase, manifestările clinice neurologice sînt predominate de sindromul piramidal, care angajează contracturi importante ale musculaturii membrelor inferioare, determinînd mari dificultăți mișcărilor active și mersului, pe fondul unei hiperreflexivități osteo-tendinoase. Aceste tulburări sînt accentuate și de sindromul cerebelos prin ataxia statică ce însoțește constant aceste tulburări neurologice. În plus, boala se mai însoțește și de un sindrom ocular cu nistagmus, atrofie optică și cataractă congenitală. Nu rareori se pot întîlni și alte manifestări patologice asemănătoare bolii Friedreich, cum ar fi scolioza, piciorul scobit și chiar diabetul.

BOLILE VASCULARE ȘI PATOLOGIA TRAUMATICĂ A S.N.C.

Au fost grupate în acest capitol două categorii distincte de afecțiuni, datorită legăturilor posibile, cel puțin pentru o parte dintre bolile vasculare și traumatismul sistemului nervos central, acesta repercutîndu-se adeseori cu consecințe foarte severe asupra sistemului circulator cerebral. La rîndul lor, bolile vasculare trebuiesc privite și încadrate și prin prisma factorilor lor determinanți, individualizarea lor ca entități bine definite depinzînd tocmai de etiologia lor.

Bolile vasculare

Recunosc o etiologie foarte variată, constituindu-se unele dintre ele ca anomalii malformative înăscute, iar altele ca o patologie dobîndită prin factori traumatici sau de altă natură.

BOLILE VASCULARE MALFORMATIVE

Bolile vasculare cerebro-meningeale malformative ca și cele ale măduvei spinării recunosc două tipuri principale de anomalii și anume: sub forma de *angioame* venoase, arterio-venoase sau arteriale, afectînd vasele mici și mijlocii din diferitele regiuni ale sistemului nervos central și de *anevrisme*, arteriale sau arterio-venoase, constituite ca dilatații sacciforme sau fuziforme, interesînd vasele mari din diferitele segmente ale substanței cerebrale.

Din punct de vedere clinic, aceste anomalii pot fi tolerate pentru o foarte îndelungată perioadă de timp, după cum ele se pot manifesta din primele zile de la naștere, simptomatologia lor confruntîndu-se cu două grupe de semne majore.

Unul din aceste grupe este caracteristic rupturilor sau fisurărilor acestor anomalii, respectiv hemoragiilor provocate cu această ocazie.

Celălalt grup apare ca manifestări în focar, proprii sau directe acestor anomalii, manifestîndu-se în raport cu sediul lor și intensitatea tulburărilor produse asupra activității nervoase. Este vorba în general de crizele focale de epilepsie, paraliziile de nervi oculomotori, manifestările pseudomigrenoase și prezența unor eventuale sufluri intracraniene. Se mai pot cita și complicațiile pe care le pot dezvolta unele din ele, cum este hidrocefalia.

În raport cu sediul acestor anomalii și modalitățile lor particulare de manifestare, malformațiile vasculare pot fi prezentate și

Scanned with OKEN Scanner

ca entităţi individualizate, descriindu-se ca *malformaţii vasculare cerebromeningee* anevrismul median profund, angiomul cerebral, anevrismul arterial cerebral şi boala Moya-Moya, sau ca *malformaţii vasculare ale măduvei spinării*, angiomul medular şi hemangioblastomul, anomalie extrem de rară.

Anevrismul arterio-venos median profund. Faţă de celelalte anomalii vasculare, apare cu o simptomatologie particulară, datorită anastomozei de obicei directă dintre artera cerebrală posterioară sau cea cerebeloasă superioară cu vena lui Galien.

Ca manifestări proprii încă din perioada de nou-născut, anomalia poate determina şi să se facă cunoscută clinic printr-o insuficienţă cardiacă, consecutivă shuntului situat la acest nivel, anevrismul putînd fi recunoscut odată cu posibilitatea surprinderii la ascultaţie a unui suflu continuu şi intens intracranian. De asemenea încă din perioada de sugar se poate dezvolta şi o hidrocefalie prin compresia apeductului Silvius, precum şi o întîrziere în dezvoltarea psihomotorie a copilului.

Angiomul cerebral. Prezentînd o simptomatologie mai puţin caracteristică, se face cunoscut clinic, de obicei în perioada de şcolar sau mai tîrziu, manifestările sale constînd din cefalee sub formă de crize mai mult sau mai puţin asemănătoare unor migrene, crize convulsive localizate sau generalizate şi hemoragii meningeale subarahnoidiene. Radiologic, pot fi puse în evidenţă unele calcificări neregulate intracraniene.

Anevrismul arterial cerebral. Foarte rareori debutul său clinic se face cunoscut în cursul copilăriei, evidenţiindu-se prin manifestările comune tuturor acestor anomalii.

Boala Moya-Moya. Denumită şi boala Nishimoto, este o anomalie foarte rară, îmbrăcînd adeseori un caracter familial, fără să-i fie cunoscută încă etiologia.

Anomaliile pe care le prezintă sînt caracterizate de către leziunile obstructive petrecute asupra poligonului Willis şi determinate de unele procese de endarterită evolutivă, consecutive unor leziuni displazice vasculare.

Anomalia se face cunoscută clinic cel mai frecvent în cursul copilăriei, de cele mai multe ori după traumatisme craniene sau infecţii respiratorii, prin convulsii, tulburări tranzitorii oculare ori de vorbire, crize de cefalee, mişcări anormale ale membrelor şi hemipareze alternante recidivante.

Angiomul medular. Rar întîlnit, se manifestă clinic cel mai ades asemănător unei mielite acute, al cărui debut este anunţat în mod obişnuit de durerile coloanei vertebrale şi paraplegia flască ce i se asociază, după cum în cazurile cu evoluţie progresivă lentă, manifestările clinice se instalează în timp prin semnele unei compresii medulare de tip tumoral.

În cadrul malformaţiilor vasculare cerebrale este descrisă ca o afecţiune aparte, boala Sturge-Weber-Krabbe, care va fi descrisă în cadrul facomatozelor.

☆

Pentru cele mai multe dintre anomaliile vasculare cerebrale pe lîngă alterările şi modificările patologice proprii manifestărilor lor, constînd mai ales din tulburările neurologice amintite, un risc deosebit îl ridică hemoragiile şi complicaţiile lor, ce pot surveni în diferite circumstanţe. Acestea, repetîndu-se adeseori de o manieră gravă şi neprevizibilă, sînt de fapt modalităţile prin care nu rareori sub această formă se pot face cunoscute clinic chiar de la primul episod.

În faţa unor asemenea situaţii, suspicionarea unor malformaţii vasculare cerebro-meningeale trebuie să devină o regulă, obligînd efectuarea unor investigaţii suplimentare necesare precizării diagnosticului lor. Angiografia şi investigaţiile cu izotopi radioactivi aduc din acest punct de vedere informaţii preţioase privitor la sediul şi tipul anomaliilor vasculare.

Tratamentul, pe cît este posibil, constă din exereza acestor anomalii, fiind condiţionată de întinderea şi sediul lor, accesibilitatea şi alterările neurologice produse.

PATOLOGIA VASCULARĂ OBLITERANTĂ

Bolile obliterante ale vaselor cerebrale pot să apară datorită unor cauze foarte variate, întotdeauna însă într-un cadru etiopatogenic bine definit.

Scanned with OKEN Scanner

Este vorba de cele trei tipuri de obliterări întîlnite sub forma tromboflebitelor, trombozelor și emboliilor cerebrale, care recunosc fiecare dintre ele modalități caracteristice de producere.

Obliterările vasculare cerebrale se întîlnesc la copil astăzi cu o frecvență mult mai scăzută, păstrîndu-și totuși caracterul lor de gravitate atît prin consecințele lor imediate cît și a celor în timp.

Importanța cunoașterii lor derivă mai ales din necesitatea adoptării pe cît posibil a unor măsuri profilactice menite să împiedice apariția lor, în condițiile de risc cunoscute din cursul unor stări patologice sau de alt ordin.

În continuare vor fi prezentate unele aspecte mai importante privind această patologie.

Tromboflebitele cerebrale. Rar întîlnite astăzi, pot afecta sinusurile laterale, cel longitudinal superior și sinusul cavernos, fiecare dintre ele cunoscînd condiții etiopatogenice proprii.

Tromboflebitele sinusurilor laterale apar în mod obișnuit ca o complicație a unor procese infecțioase otice, cum sînt otita supurată și otomastoidita și mai ales a formelor lor latente, caracteristice stărilor de marasm.

Procesele inflamatorii situate la nivelul sinusului lateral se manifestă clinic printr-un grup de semne caracteristice suferinței cerebrale, apărute brusc în evoluția proceselor infecțioase otice.

Aceste semne clinice corespund de fapt sindromului de hipertensiune intracraniană pe care îl determină tromboflebita sinusului lateral și constau din vărsături, hipertermie, tulburări ale ritmului respirator, uneori convulsii și apariția în formele foarte grave a tulburărilor de vedere, pînă la cecitate.

Tromboflebita sinusului longitudinal superior recunoaște un număr mult mai variat de cauze printre care pot fi citate stările de deshidratare ale sugarului cu hipertonie osmotică mai ales, traumatismul cranian, cardiopatiile congenitale cianogene sau alte boli cu poliglobulie marcată, stările de subnutriție pe fondul cărora pot evolua unele procese infecțioase, celulitele și plăgile infectate ale pielii capului, trombozele infectate.

Manifestările clinice recunosc de asemenea o suferință cerebrală, de această dată foarte gravă, exprimată prin semnele unui sindrom de hipertensiune intracraniană în care convulsiile și pierderea stării de conștiență se situează pe primul plan, evoluția lor conducînd adeseori și destul de repede spre o stare de comă și moarte.

În cazurile în care a fost depășit acest impas sînt de temut apoi sechelele de tip comițial, deficitul intelectual și hemiparezele sau hemoplegiile cu care se pot complica.

Tromboflebita sinusului cavernos apare de asemenea ca o complicație, rar întîlnită astăzi, a unor infecții ale feței, situate la nivelul gurii, aripioarelor nasului sau frunții, mucoasei narinare, sau după unele sinuzite și etmoidite maxilare.

Starea infecțioasă gravă a copilului, edemul feței, al orbitelor și pleoapelor precum și paraliziile de oculomotori sînt semnele caracteristice ale tromboflebitei, care trebuiește diferențiată de o etmoidită exteriorizată sau de un flegmon orbitar, cauzele de fapt cele mai de temut ale tromboflebitei.

Diagnosticul tromboflebitelor se bazează pe simptomatologia clinică apărută în circumstanțele etiologice amintite, impunîndu-se diferențierea lor de meningitele septice sau abcesul cerebral mai ales pentru tromboflebita sinusului lateral și de o encefalită pentru tromboflebita sinusului longitudinal. În acest scop puncția lombară, radiografia și eventual tomografia craniului sau angiografia pot aduce informații prețioase pentru susținerea diagnosticului.

Tratamentul lor se adresează în principal combaterii factorilor infecțioși, printr-o medicație antibiotică bine susținută, a sindromului de hipertensiune intracraniană și de reducere a edemului cerebral, asociindu-se eventual hemisuccinatul de hidrocortizon și heparina.

Trombozele arteriale cerebrale. Întîlnite foarte rar în cursul copilăriei, de cele mai multe ori în perioada de vîrstă mică, recunosc de asemenea unele circumstanțe etiopatogenice cu caracter particular.

Scanned with OKEN Scanner

Ele pot fi consecinţa a numeroşi factori, traumatici, infecţioşi sau de altă natură.

Cum aceste tromboze interesează porţiunea cervicală a carotidei interne şi arterele intracraniene, infecţiile buco-faringiene sau cele din regiunea cervicală, ca şi traumatismele din aceste teritorii, inclusiv cele consecutive unor intervenţii chirurgicale, pot fi întîlnite printre cauzele cele mai frecvente ale trombozelor carotido-silviene.

La originea trombozelor arteriale cerebrale mai pot fi incriminaţi şi alţi factori şi anume : cardiopatiile congenitale cianogene sau bolile hematologice cu poliglobulie, sindroamele hemolitice severe, arteritele din cursul diferitelor afecţiuni inflamatorii, unele anomalii malformative vasculare, colagenozele sau bolile metabolice, tumorile craniene.

Manifestările clinice ale acestor sindroame obliterante se fac cunoscute prin apariţia de cele mai multe ori brutală a unei *hemiplegii flasce*, cu pierderea tranzitorie uneori a stării de conştienţă, căreia i se alătură *afazia*, cînd accidentul vascular cerebral este situat în emisfera stîngă, în regiunea posterioară a lobului temporal şi în vecinătatea regiunilor parietală şi occipitală, *o hemihipoestezie* şi *hemianopsie laterală omonimă* şi rareori chiar un *sindrom opticopiramidal.*

Evoluţia accidentului cerebral poate fi în unele cazuri mortală în zilele următoare de la debut, sau după depăşirea acestei perioade critice, hemiplegia să regreseze spre vindecare completă, ori să se transforme într-o hemiplegie sau hemipareză spastică persistînd ca atare. Dintre sechelele de temut mai fac parte şi convulsiile recurente, precum şi porencefalia.

Tratamentul trombozelor cerebrale este simptomatic, în faza acută recurgîndu-se la o terapie pentru a susţine funcţiile vitale şi pentru a depăşi această etapă critică. Medicaţia anticoagulantă se pare a nu avea efectele scontate.

Ulterior, tratamentul vizează o conduită complexă, apelîndu-se la o medicaţie specifică pentru prevenirea crizelor de epilepsie şi la măsuri fizioterapice şi de recuperare a sechelelor neurologice.

Emboliile cerebrale. Sînt acele accidente grave obliterante determinate de către embolii grăsoşi, gazoşi sau de fibrină, constituiţi sub formă de trombice conţin uneori şi germeni şi care pătrund în circulaţia arterială cerebrală.

Embolii se pot forma în diferite situaţii patologice, posibilitatea pătrunderii lor la nivelul vaselor cerebrale fiind condiţionată de sediul lor de formare şi sensul circulaţiei sanguine.

În raport cu posibilitatea abaterii de la sensul normal al circulaţiei sanguine determinată de existenţa unor defecte septale atrio-ventriculare sau a unor scurtcircuitări prin shunturi malformative, aceste anomalii vasculare se pot înregistra şi sub forma unor embolii paradoxale.

Stările patologice ce pot favoriza formarea de emboli şi să determine un astfel de accident grav cerebral sînt cardiopatiile cianogene congenitale, cardiopatiile reumatismale, endocarditele bacteriene acute şi lente, tulburările de ritm, intervenţiile chirurgicale pe cord, accidentele şi intervenţiile chirurgicale toracice, fracturile de oase lungi, pătrunderea accidentală a unor substanţe străine în sistemul vascular în cursul unor proceduri terapeutice.

Manifestările clinice se anunţă în mod brutal prin vărsături, cefalee, convulsii, uneori febră, tulburări ale ritmului respirator, amauroză, pierderea stării de conştienţă şi comă, urmată de moarte în numeroase cazuri.

Tratamentul accidentului cerebral este simptomatic, apelîndu-se la mijloacele de reanimare necesare menţinerii funcţiilor vitale.

LEZIUNILE TRAUMATICE ALE S.N.C.

Traumatismele cerebrale şi medulare sînt relativ rar întîlnite la copil, importanţa lor decurgînd totuşi din gravitatea cu care se pot manifesta şi sechelele pe care le pot determina.

La originea lor pot fi întîlnite mai multe cauze. Astfel, pentru nou-născut traumatismul cerebral se identifică, sub forma unei entităţi clinice, ca encefalopatia traumatică, consecutivă traumatismului obstetrical, care din punct de vedere etiopatogenic recunoaşte

Scanned with OKEN Scanner

ca factori cauzali traumatismul chimic, reprezentat de hipoxie, hipercapnie și acidoză factori declanșatori ai unei hipertensiuni arteriale foarte mari și traumatismul mecanic, exprimat de însăși actul nașterii. Incidența encefalopatiei traumatice nu este de subestimat dacă se ține seama de toți factorii ce-i pot favoriza instituirea ei existînd în același timp și numeroase forme cu manifestări minime, exteriorizate numai prin semnele unei suferințe la naștere, care ulterior se pot însoți de sechele neuropsihice relativ importante.

În cursul nașterii se pot produce consecutiv traumatismului mecanic și alte accidente asupra sistemului nervos.

În perioada de sugar se constituie ca entitate clinică hematomul subdural, care, la rîndul lui, poate fi determinat de unele tulburări metabolice foarte grave sau să apară ca o consecință a unui traumatism cranio-cerebral.

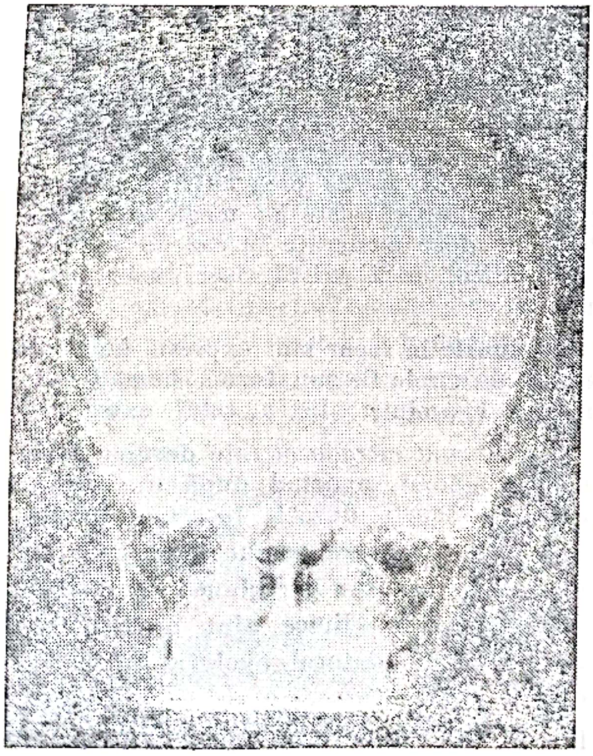
Traumatismele cerebrale și medulare mai pot fi și accidentale, după cum ele pot fi consecutive și maltratării copilului de către părinți, aparținători sau personalul de îngrijire.

TRAUMATISMELE CEREBRALE

Așa cum s-a arătat, traumatismele cerebrale recunosc un număr variat de cauze și forme de manifestare, identificîndu-se pentru nou-născut și sugar entitățile amintite, encefalopatia traumatică a nou-născutului, alături de alte traumatisme ale sistemului nervos legate de actul nașterii fiind descrise în primul volum al acestei lucrări în cadrul capitolului patologia nou-născutului.

În afara lor, traumatismele cerebrale se mai pot manifesta din punct de vedere neurologic și sub forma comoției sau chiar a contuziilor cerebrale, însoțindu-se uneori și de un traumatism cranian. În toate cazurile foarte severe, traumatismele cerebrale se însoțesc de hemoragii cerebrale de asemenea severe.

În raport cu gravitatea lor, traumatismele cerebrale pot fi împărțite în benigne și severe, manifestîndu-se fie în focar, fie difuz, unele dintre ele putîndu-se însoți și de fracturi, deschise sau închise, cu sau fără înfundări.



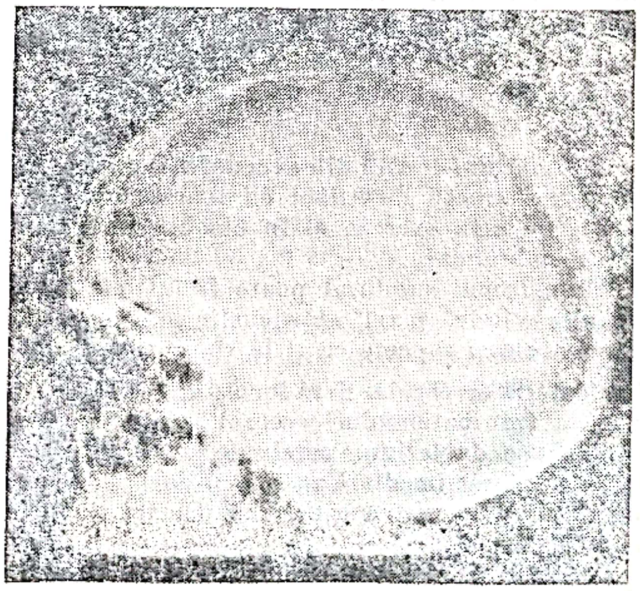


Fig. 6. (față și profil). **Fractură a cutiei craniene.** Se remarcă prezența unei fracturi mari ovalare situată în regiunea fronto-parietală dreaptă.

Scanned with OKEN Scanner

Hematomul subdural al sugarului. Este reprezentat de o colecţie de sînge sau de lichid hiperalbuminos situată sub dura mater, a cărui origine poate fi traumatică, după cum în unele cazuri el poate să apară în cursul unui sindrom grav de deshidratare cu hipernatremie sau să însoţească o meningită septică, existînd şi cazuri cu o origine neprecizată.

Constituirea lui se anunţă clinic prin apariţia vărsăturilor repetate şi a convulsiilor, creşterea tensiunii fontanelei anterioare, pierderea stării de conştienţă, instituirea comei şi creşterea în volum a craniului, mai ales în formele extensive.

Evoluţia lui poate fi în cîteva zile fatală, precizarea diagnosticului efectuîndu-se în această eventualitate la examenul necropsic. Alteori evoluţia hematomului subdural poate îmbrăca un caracter trenant sau cronic, manifestările lui iniţiale fiind şterse sau nesesizabile, iar în timp şi în mod progresiv să-şi facă apariţia semnele unui sindrom de hipertensiune intracraniană, unele deficite motorii şi unele tulburări de comportament. Sechelele neuropsihice sînt întîlnite în peste jumătate din cazuri.

Diagnosticul bolii poate fi confirmat prin transluminare, cu fasciol luminos forte, cu ajutorul echografiei, al arteriografiei carotidiene sau gamaencefalogramei, modificări patologice importante în aproape jumătate din cazuri evidenţiindu-se şi prin examenul fundului de ochi. Puncţia bilaterală de la nivelul unghiului fontanelei poate de asemenea aduce confirmarea diagnosticului hematomului, folosindu-se şi ca metodă terapeutică.

Tratamentul constă din evacuarea colecţiei fie prin puncţii efectuate cu foarte multă grije, fie prin exereza ei în bloc cu punga sa membranoasă.

Hematomul subdural poate fi întîlnit şi la alte vîrste, manifestările clinice îmbrăcînd aceleaşi aspecte ca şi la sugar.

Comoţia cerebrală. Este forma de manifestare a traumatismului cerebral, care, neînsoţindu-se de leziuni cerebrale, se traduce prin pierderea imediată a stării de conştienţă, urmată apoi pentru o perioadă de timp de o amnezie lacunară şi anterogradă, modificări produse de accelerarea şi decelerarea bruscă petrecută asupra substanţei cerebrale în cursul traumatismului.

Contuzia cerebrală. Comportă prezenţa leziunilor cerebrale care pot fi difuze sau localizate, fiind o cauză importantă de moarte.

Leziunile cerebrale difuze se manifestă clinic prin alterarea stării de conştienţă, însoţită adeseori de tulburări vegetative şi de un sindrom de hipertensiune intracraniană, gravitatea şi evoluţia bolii fiind condiţionate de întinderea şi severitatea leziunilor. Uneori pot fi întîlnite şi fracturi ale oaselor craniului.

Examenul E.E.G. va pune în evidenţă, urmărindu-se în timp, perturbări ale traseelor în toate derivaţiile, precum şi modificările favorabile sau nefavorabile survenite pe parcurs.

Evoluţia poate fi imediat fatală sau de durată pînă la recuperarea completă a copilului, fiind de temut sechelele neuropsihice de tipul hemiplegiei, epilepsiei sau de ordin comportamental şi al intelectului.

Tratamentul acestor stări se adresează: repausului absolut; medicaţiei prin care să se combată sindromul de hipertensiune intracraniană, administrîndu-se *ureea* i.v. 1 ml/kg corp dintr-o soluţie de 30%, sau *manitol* i.v. în perfuzie, în doză de 3 ml/kg corp dintr-o soluţie de 20%; cortizonice, *hemisuccinatul de hidrocortizon*, sau *metylprednisolon*, 10—12 mg/24 ore; nutriţie parenterală; respiraţie asistată; medicaţie neurolitică în doze moderate în caz de agitaţie; antibiotice, dacă există riscul unei suprainfecţii.

Leziunile în focar sînt expresia hematoamelor cerebrale fie sub forma hematomului subdural amintit, fie a celui extradural.

Hematomul extradural este de obicei localizat temporal, apărînd după un interval liber, de scurtă durată, însoţindu-se obişnuit şi de fractura osului temporal, echimoze temporale sau în regiunea mastoidiană.

Manifestările clinice sînt asemănătoare hematomului subdural, evoluţia fiind foarte severă, către moarte, sau prin sechele foarte grave, dacă nu se intervine prompt pentru

Scanned with OKEN Scanner

evacuarea colecției constituite și oprirea sîngerării.

Sînt de notat și unele traumatisme cerebrale care nu se însoțesc de manifestări atît de grave sau sînt lipsite chiar de orice fel de simptomatologie. Evoluția lor imediată nu întotdeauna este previzibilă, de aceea toți acești copii trebuiesc supravegheați cu foarte multă atenție pînă la recuperarea lor perfectă.

TRAUMATISMELE MEDULARE

Traumatismele medulare sînt foarte rar întîlnite în cursul copilăriei, datorită îndeosebi, așa cum subliniază J. Dubousset, supleței coloanei vertebrale la aceste vîrste. Ele pot fi totuși întîlnite ca urmare a unor accidente interesînd diferite zone ale măduvei. Aceste traumatisme medulare se pot însoți și de fractura cu tasarea sau dislocarea corpilor vertebrali, factori importanți, alături de hematoamele produse, în determinarea unor compresii medulare, existînd și forme fără leziuni vertebrale decelabile radiologic.

Manifestările nervoase ale leziunilor medulare sînt variate, fiind condiționate de sediul și gravitatea leziunilor respective. Se întîlnesc unele traumatisme lipsite de orice tulburare nervoasă. Dintre leziunile cele mai de temut, deși sînt rar întîlnite, apar paraplegiile.

Compresiunile medulare, urmare a leziunilor traumatice însoțite de deplasarea vertebrelor sau hematoamelor formate, se manifestă, după J. Aicardi, prin : dureri radiculare ; extinderea sindromului lezional, accentuînd deficitul motor și senzitiv ; paraplegia spastică sublezională ; semnele manometrice și ale lichidului cefalorahidian de „bloc spinal".

Investigațiile radiologice sînt foarte necesare pentru punerea în evidență a modificărilor patologice petrecute asupra coloanei vertebrale.

Tratamentul traumatismelor medulare cu fracturi vertebrale este ortopedic și în unele cazuri neurochirurgical.

ENCEFALOPATIILE CRONICE NEPROGRESIVE

Sînt cuprinse în această categorie un număr variat de boli neurologice datorate unor leziuni neprogresive ale encefalului, care din punct de vedere clinic se prezintă sub forma : unor *tulburări de ordin neurologic* ce constau din prezența unor pareze sau paralizii și crize convulsive, favorizate de stări morbide intercurente, care pot angaja noi leziuni distructive ; *a unor tulburări psihice* ce afectează capacitatea intelectului și gradul de inteligență, însoțindu-se și de modificări comportamentale ; precum și *a unor tulburări afectînd creșterea și dezvoltarea somatică* a copilului, însoțite uneori și de alte anomalii din partea sistemului osos, tegumentelor sau a altor organe.

Copiii cu acest tip de afecțiune prezintă din primii ani de viață un grad mai puțin sau mai bine pronunțat de *întîrziere în evoluția dezvoltării lor neuropsihice*, sesizabilă din primele luni de viață printr-o atentă supraveghere a lor.

Tulburările amintite pot fi mai mult sau mai puțin intense, un număr important dintre cazuri prezentînd de obicei o simptomatologie neurologică predominentă, pe cînd pentru o altă parte dintre acești bolnavi tabloul lor clinic să fie dominat de alterările psihice sau de crizele epileptice.

Manifestările neurologice, prin tabloul lor realizat, sînt reunite sub denumirea de *infirmități motorii cerebrale*, nume sub care sînt de altfel și descrise.

Encefalopatiile cronice neprogresive pot însoți o parte însemnată dintre morfodisplaziile cranio-cerebrale, descrise anterior, recunoscînd însă un grup mult mai larg de cauze determinante, care pot fi grupate după momentul lor de acțiune în cauze pre, peri și postnatale.

Cauzele prenatale sînt foarte numeroase ce pot acționa din perioada embriologică, sau apoi din cea fetală, încadrîndu-le astfel ca embriopatii și fetopatii.

Dintre *factorii infecțioși* sînt citate diferitele infecții virale, din rîndul cărora virusul rubeolic deține ponderea cea mai mare, determinînd o embriopatie specifică,

Scanned with OKEN Scanner

denumită şi embriopatia rubeolică sau boala Grigg, care se caracterizează prin malformaţii multiple. Cu o frecvenţă relativă mai sînt incriminaţi virusul citomegalic sau virusul herpetic. Toxoplasmoza, sifilisul pot fi de asemenea cauze ale unor astfel de tulburări.

Aceste encefalopatii pot prezenta ca trăsături generale comune leziunile distructive inflamatorii, reacţiile serologice pozitive, corioretinita, icterul prelungit şi uneori elemente de purpură la naştere, pe lîngă manifestările caracteristice fiecăreia dintre aceste infecţii, iar în timp, calcificările intracraniene şi eventual hidrocefalia sau microcefalia asociate tulburărilor neurologice amintite.

Factorii vasculari şi circulatori, legaţi de anomaliile circulaţiei feto-placentare, se pot constitui de asemenea ca un alt grup de cauze al encefalopatiilor cronice. Ei pot fi vinovaţi de determinarea unor leziuni distructive neinflamatorii, responsabile mai ales de producerea unor hidrocefalii, a encefalomalaciei multichistice sau al unei porencefalii.

Agenţii chimici, medicaţia cortizonică sau *antimetaboliţii, cei fizici, factorii genetici* şi *aberaţiile cromozomiale* sînt şi ei capabili să determine numeroasele malformaţii amintite, care în majoritatea lor nu au un caracter specific de manifestare legat de aceşti factori.

Prin cauze genetice din rîndul acestor encefalopatii un loc aparte îl deţin *facomatozele*, care vor fi descrise ulterior.

Factorii perinatali sînt dominaţi de traumatismul obstetrical de la naştere, recunoscîndu-l sub forma de manifestare a unei *encefalopatii traumatice*, consecutivă acţiunii agresive cumulate a unor factori chimici şi mecanici, sau numai a unei *suferinţe la naştere*, evaluată retroactiv în cele mai multe din cazuri, prematuritatea şi dismaturitatea deţinînd roluri favorizante importante.

Un rol asemănător îl deţine şi *encefalopatia hiperbilirubinică*, alături de *detressa respiratorie* de diferite cauze şi *tulburările grave metabolice* dobîndite sau prin defect înăscut, vinovate de determinarea unor crize convulsive severe.

Factorii postnatali sînt reprezentaţi de *traumatismul craniocerebral, infecţiile meningoencefalitice, stările de rău convulsiv* prin diverse cauze, *tulburările* severe ale *metabolismului hidro-electrolitic* şi *acido-bazic, stările de şoc* şi diferitele *boli vasculare* sau *generale* ce pot determina tromboze sau embolii cerebrale.

Un rol important în determinarea unor deficite în dezvoltarea psihică a copilului îl deţin *carenţele proteice* din perioada ultimelor luni de sarcină şi primele luni de viaţă, cînd are loc cu o deosebită intensitate dezvoltarea sistemului nervos central.

Ca factori vinovaţi de angajarea unor tulburări comportamentale mai pot fi incriminate carenţele afective şi stările conflictuale din primele luni de viaţă.

În numeroase cazuri apare foarte dificilă diferenţierea encefalopatiilor cronice în raport cu factorii determinanţi şi momentul intervenţiei lor, aceleaşi leziuni şi manifestări clinice întîlnindu-se în diferite circumstanţe etiologice. Totodată se poate afirma că între leziunile produse şi manifestările lor clinice nu întotdeauna există o relaţie corespondentă.

INFIRMITĂŢILE MOTORII CEREBRALE

Din rîndul acestor encefalopatii fac parte hemiplegia cerebrală infantilă, tetraplegia, sindromul Little, dischinezia şi atetoza, ataxiile congenitale şi unele forme cu semne neurologice minore.

Hemiplegia cerebrală infantilă. Poate fi întîlnită în cele mai multe din cazuri ca o afecţiune congenitală, chiar dacă este recunoscută clinic la un interval de cîteva luni după naştere.

Formele prin cauze postnatale apărînd uneori după hemiconvulsii, pot să se constituie ca un sindrom de hemiconvulsii-hemiplegie (H.H), fiecare episod convulsivant putînd agrava hemiplegia şi deficitele psihice ale copilului.

În general, gradul infirmităţii motorii la aceşti copii este moderat, afectînd mai mult activitatea membrului superior, după cum hemiplegiei i se mai poate asocia şi o hemianopsie, aceşti copii în majoritatea lor pre-

Scanned with OKEN Scanner

zentînd concomitent și un anumit grad de întîrziere în dezvoltarea psihică, precum și crize comițiale.

Tetraplegia. Prezentîndu-se cel mai ades ca o fetopatie și mai rar ca o afecțiune dobîndită, este o encefalopatie foarte gravă prin invaliditatea severă pe care o determină și întîrzierea marcată a dezvoltării psihice și intelectuale cu care se însoțește. Afectarea activității motorii interesează în mai mare măsură membrele superioare, bolnavii prezentînd și un sindrom pseudobulbar cu tulburări de deglutiție și fonație, precum și convulsii, uneori sub formă de crize subintrînde mai ales în cursul unor stări febrile.

Sindromul Little. Cunoscut și sub denumirea de diplegie spastică a membrelor inferioare, recunoaște ca substrat anatomo patologic procesele de scleroză cicatricială bilaterală a substanței albe periventriculare, iar ca manifestări clinice, hipertonia spastică marcată și simetrică a membrelor inferioare, pusă în evidență prin suspendarea copilului ținut din axile, cînd se produce extensia și încrucișarea lor în foarfecă.

Sindromul pare a fi mai degrabă o tetraplegie, dar atingerile membrelor superioare sînt mai discrete, întîlnindu-se totuși într-un număr restrîns de cazuri, de pînă la 10—25% din totalul acestor encefalopatii, o afectare numai a membrelor inferioare.

Encefalopatia este relativ frecvent întîlnită, mai ales în rîndul copiilor născuți prematur sau cu suferință la naștere, apărînd ca o sechelă a traumatismului obstetrical sever cu leziuni cicatriciale difuze și grave. Este encefalopatia cea mai gravă și cu prognosticul cel mai sever d.p.d.v. motor.

Dezvoltarea psihomotorie a acestor copii se petrece uneori cu întîrziere, inițial evidențiindu-se o hipotonie importantă ce interesează musculatura coloanei vertebrale, a membrelor superioare și inferioare, însoțită de ștergerea sau absența reflexelor arhaice.

Pe acest fond apoi se constituie spre sfîrșitul perioadei de sugar spasmul și contracturile în flexie, hiperreflexia, deformările membrelor inferioare sub formă de luxații ale șoldului, picior în varus equin, picioare convexe și încrucișate, genunchi flexați, imposibilitatea deprinderii mersului și dificultățile în efectuarea unor activități manuale, obligînd copilul să stea tot timpul la pat.

Un număr important dintre ei prezintă și un grad însemnat de întîrziere a dezvoltării intelectuale, epilepsia asociindu-se rar.

Acești copii se alimentează cu dificultate și sînt supuși riscului infecțios și al escarelor, ridicînd probleme dificile de îngrijire.

Dischinezia și atetoza. Reprezintă infirmitatea motorie cerebrală manifestată predominent printr-un sindrom extrapiramidal care se face cunoscut clinic după perioada de sugar, apărînd pe fondul unei hipotonii difuze foarte marcate posturale și al persistenței reflexelor arhaice.

Mișcările atetozice, uneori cele coreice, ca și contracturile involuntare bruște ce li se asociază, dischineziile și distonia, alături de deficitul intelectual mai mult sau mai puțin important și surditatea centrală uneori asociată, deprinderea, întotdeauna cu mare întîrziere, după vîrsta de 3—4 ani, a mersului sînt manifestările caracteristice ale acestui tip de encefalopatie.

Cu toate că infirmitatea motorie este gravă, copiii, prezentînd acest sindrom, pot beneficia de școlarizare în unități specializate.

Cauzele acestei encefalopatii sînt legate de accidentele cerebrale de la naștere, din cursul encefalopatiei traumatice și al celei hiperbilirubinice.

Ataxia congenitală. Este de asemenea o infirmitate de mobilitate cerebrală care se manifestă inițial printr-o hipotonie difuză, simptomatologia sindromului ataxo-cerebelos apărînd mai tîrziu, izolată sau asociată unei diplegii spastice prin leziuni piramidale spinale.

Encefalopatiile cu semne neurologice discrete. Deținînd, se pare, cea mai mare incidență, întîlnindu-se cu o varietate de manifestări legate mai puțin de cele neurologice cît mai ales privind dezvoltarea psiho-intelectuală și intensitatea componentei comițialității, acestea fiind constant întîlnite și adeseori de o mai mare gravitate.

Nu rareori se însoțesc și de unele tulburări ale sensibilității, limbajului sau oculare.

Sînt citate cazuri cu indiferență generalizată sau localizată la durere, care trebuiesc

Scanned with OKEN Scanner

diferenţiate de unele eredopatii sau boli familiale cum sînt asimbolia la durere sau boala Schilder-Stengel, sindromul Lesch-Nyhan, o encefalopatie familială cu hiperuricemie şi neuropatia senzitivă Denny-Brown, sau de unele oligofrenii cu indiferenţă la durere.

Tratamentul encefalopatiilor neprogresive este lipsit de posibilitatea unei medicaţii cu acţiune substitutivă. Nu se cunoaşte încă nici un tratament etiologic.

Atitudinea terapeutică se adresează unor măsuri de durată care au ca obiective: prevenirea apariţiei crizelor comiţiale; reeducarea funcţională a tulburărilor motorii pentru a dobîndi unele activităţi, prevenind contracturile, hipotrofia musculară şi deformările; ameliorarea deficitelor psiho-intelectuale prin mijloace susţinute educative şi instructive în vederea însuşirii unor deprinderi, îndeletniciri şi activităţi profesionale, recurgîndu-se la psihoterapie, ergoterapie, îngrijiri ortopedice, masaj, gimnastică medicală şi şcolarizare în instituţii specializate.

FACOMATOZELE

Din acest grup face parte un număr variat de afecţiuni de origine embrionară, încadrate ca disembrioplazii ale ectoblastului, care se caracterizează prin asocierea unor anomalii ale sistemului nervos şi retinei cu o displazie cutanată, prezentînd totodată şi o tendinţă mai mult sau mai puţin accentuată de proliferare.

În cursul gastrulaţiei, care se petrece între a 2-a şi a 3-a săptămînă de viaţă intrauterină, are loc formarea ectoblastului mezoblastului şi endoblastului, ectoblastul dînd naştere apoi ţesutului nervos şi epidermului.

Din ectoblast, prin epiblast se vor dezvolta epidermul, plăcile senzoriale, veziculele optice, olfactive, cristalinul, hipofiza anterioară, crestele neurale, respectiv ganglionii spinali şi unele celule migratorii, iar prin neuroblast, creierul şi măduva spinării.

Aceste disembriopatii îşi au o origine genetică, în care, se pare, un loc important îl deţin deficitele de captare a unor amine şi precursorii lor din cadrul celulelor derivate ale crestelor neurale.

Considerate că anomalii morfologice sau ca sindroame neurocutanate şi încadrate ca atare, facomatozele pot fi integrate şi în acest capitol, chiar dacă uneori manifestările lor neurologice sînt mai puţin evidente.

Se descriu numeroase entităţi, din care fac parte boala Recklinghausen, scleroza tuberoasă Bourneville, boala von Hippel-Lindau, boala Sturge-Weber-Krabbe, precum şi unele forme atipice şi sindroame aparente. În continuare vor fi prezentate numai o parte dintre ele, ţinîndu-se seama şi de faptul că se întîlnesc relativ rar în cursul copilăriei.

Boala Recklinghausen. Denumită şi neurofibromatoză, este o eredopatie dominantă autozomală, definită de autor ca o anomalie congenitală de dezvoltare, caracterizată de prezenţa unor malformaţii tumorale, pete şi nevi pigmentari în organele de origine ectodermică, în primul rînd la nivelul tegumentelor şi sistemului nervos, afecţiunea mai putîndu-se însoţi de atingeri mai mult sau mai puţin pronunţate şi din partea mezodermului.

Se consideră ca cea mai frecventă genoneuro-splehno-dermatoză, estimată cu o frecvenţă de 1 caz la 2 500—3 500 de naşteri, afectînd cu o anumită predominenţă sexul bărbătesc.

Simptomatologia bolii este foarte bogată prin semne din partea a numeroase organe, cele mai precoce fiind manifestările cutanate adeseori prezente chiar de la naştere.

Manifestările cutanate şi subcutanate constau din apariţia unor pete ovalare de cîţiva cm, sau punctiforme, de culoare cafenie, care conţin melanocite, Dopa şi unele granule gigante pigmentare, precum şi a unor tumori subcutanate nervoase, sub forma unor nodozităţi mai mari sau mai mici, sau a unor formaţiuni cilindriforme sau moniliforme, situate de-a lungul traiectului filetelor nervoase.

Manifestările neurologice apar după o perioadă mai lungă de timp decît petele cutanate, consecutive tumorilor nervoase periferice amintite, care se manifestă clinic prin nevralgii topografice tronculare, tulburări motorii şi simpatice.

Tumori asemănătoare pot fi localizate şi intrarahidian, extramedular, determinînd

Scanned with OKEN Scanner

compresiuni medulare. Tumorile de la nivelul sistemului nervos periferic grupează astfel neurofibroamele nervilor rahidieni și rădăcinile lor, dar și neurinoamele nervilor cranieni, în mod particular perechea VIII, precum și neuroamele ganglionilor cu sedii variate.

Anomaliile sistemului nervos central sînt reprezentate de tumorile gliale ale chiasmei optice și ale nervilor optici, spongioblastoamele polare ale trunchiului cerebral, ependimomul și meningeoamele, rare în copilărie, precum și de unele malformații de tipul hemartromului, capabil să determine o hidrocefalie, meningocelului, megalocefaliei etc.

Într-un număr restrîns din cazuri se mai poate asocia debilitatea mintală moderată și epilepsia, precum și facomul retinian sau bufalmia, nevromul pleoapelor și displaziile orbitare, descriindu-se și alte anomalii ca microftalmia, melanozele irisului etc.

Acestor manifestări li se alătură de obicei și cele endocrine, genitale, din partea sistemului osos, a aparatului digestiv, toracelui sau vaselor. Pot fi citate ca cele mai frecvente asocieri : pseudoartrozele congenitale ale tibiei, scoliozele prin și cu neurofibromatoză, neurinoamele mediastinale, feocromocitoamele, adenoamele hipofizare, carcinomul medular, tumorile digestive, neurofibroamele vasculare etc.

Se întîlnesc astfel o mare varietate de forme clinice, care se însoțesc, pe lîngă manifestările cutanate și cele ale sistemului nervos, și de manifestările mai sus amintite în diferite combinații.

Sînt descrise totodată și unele forme fruste cu puține manifestări cutanate și nervoase, denumite oligo sau monosimptomatice, precum și unele forme de trecere sau asociate.

Evoluția bolii este în general benignă, cu toate că în mod lent are loc constituirea unor localizări foarte variate, cu un risc deosebit înregistrîndu-se cele neurologice. Într-o proporție de 5 pînă la 20% din cazuri, neurofibroamele pot să evolueze și spre o degenerescență sarcomatoasă, iar la sugar, xantoamele spre o xantoleucemie.

Tratamentul este chirurgical numai pentru exereza tumorilor care pot exercita compresii severe sau cele cu tendință de malignizare.

Scleroza tuberoasă Bourneville. Denumită și scleroza tuberoasă a circumvoluțiunilor cerebrale, sau epiloia, după Sherlok, pentru a desemna tripla asociere, epilepsia, debilitatea mintală și adenoamele sebacee ale feței, este o eredopatie autozomală dominantă cu expresivitate variabilă și penetrantă slabă, a cărei frecvență este rară, estimată la 1 caz pentru 100 000 de nașteri.

Ca manifestări neuropsihice caracteristice se înregistrează epilepsia, în peste 80% din cazuri, cu debut din prima copilărie, debilitatea mintală de intensități variabile, care se accentuează cu vîrsta, păstrîndu-se totuși unele funcții intelectuale și tulburările caracteriale ce constau din impulsivitate, agresivitate și nesociabilitate.

Manifestările cutanate și ale mucoaselor, prezente în marea majoritate a cazurilor, devin evidente clinic din perioada școlară, unele pete depigmentate putînd fi prezente de la naștere.

Adenomul sebaceu Pringle este unul din semnele caracteristice ale acestei boli, întîlnindu-se în peste 80% din cazuri. Se manifestă ca o tumoră superficială, rotundă și moale, roșie, de mărimea unui bob de mei pînă la aceea a unui bob de mazăre, situîndu-se în număr variat pe față, în jurul aripioarelor nasului, de obicei simetrice.

Alte manifestări mai rare sînt tumorile Koenen periunguale, care apar spre pubertate, precum și fibromul moluscum, petele decolorate, sau unele leziuni de mucoase ca papilomul mucoasei bucale și hiperplazia gingivală difuză.

Boala se mai poate însoți de un sindrom oftalmologic, reprezentat de facomul retinian, de unele manifestări osoase ale boltei craniene, precum și de unele manifestări viscerale, mai ales renale.

Boala este lipsită de un tratament specific și are o evoluție defavorabilă prin complicațiile tumorale, mai ales cele cerebrale, insuficiența renală și infecțiile intercurente, cărora li se alătură caşexia fără cauză, bolnavii decedînd în perioada de adolescență.

Boala von Hippel-Lindau. Este de asemenea o eredopatie cu mod de transmitere autozomală dominantă, al cărei debut clinic se face cunoscut spre pubertate, caracterizîndu-se prin asocierea hemangioblastoa-

Scanned with OKEN Scanner

melor retinei, cerebelului, planşeului bulbar şi uneori şi al altor organe.

Cele mai frecvente sînt atingerile neurologice, caracterizate de manifestările unei tumori de fosă posterioară şi ale unui sindrom de hipertensiune intracraniană cu evoluţie rapidă.

Manifestările oculare constau din scăderea lentă sau rapidă a acuităţii vizuale, apariţia uneori a unui glaucom sau decolorarea retinei, prin examenul fundului de ochi punîndu-se în evidenţă hemangioblastomul.

Dintre manifestările viscerale sînt de amintit cele renale de tipul unor adenoame sau hipernefroame, ca şi cele ale pancreasului exocrin, hepatice, sau pulmonare.

Boala Sturge-Weber-Krabbe-Dimitri. Denumită şi angiomatoza encefalotrigeminee, este o disembrioplazie relativ rară, care se caracterizează prin asocierea unui angiom al semifeţei superioare cu un angiom leptomeningeal occipital de aceeaşi parte şi adeseori şi cu un angiom coroidian.

Frecvenţa ei este estimată la 1 caz pentru 10 000 de naşteri, presupunîndu-se a fi de asemenea o eredopatie dominantă neregulată, cu expresivitate variabilă.

Ca anomalie embriologică este vorba de o malformaţie cu elemente mezodermice şi ectodermice ale extremităţii cefalice.

Angiomul feţei este constant şi prezent de la naştere. Pentru confirmarea însă a diagnosticului prezenţa angiomului meningeal este indispensabilă, acesta fiind totodată şi factorul care defineşte gravitatea bolii prin tulburările neuropsihice pe care le determină şi care constau din crize comiţiale, hemipareze sau hemiplegii cu hemianopsie omonimă, sau alte deficite neurologice, ce pot surveni mai tîrziu.

Sînt prezente şi tulburările de ordin psihic prin deficitul intelectual variabil, agravat de crizele convulsive.

Angiomul coroidian stă la originea tulburărilor oculare, alături de glaucomul care poate să i se asocieze.

Mai sînt posibile şi unele asocieri viscerale prin participarea unor glande endocrine, hipofiza mai ades, a rinichilor, ficatului, pancreasului exocrin.

Evoluţia spontană a bolii este defavorabilă prin accentuarea manifestărilor comiţiale, în ciuda tratamentului aplicat, şi a deficitelor motor şi intelectual ce se agravează. În aceste condiţii se poate recurge la intervenţii neurochirurgicale de rezecţie largă a leziunii prin lobectomie, care aduce ameliorări simţitoare şi permite un control medical mai bun al tulburărilor comiţiale.

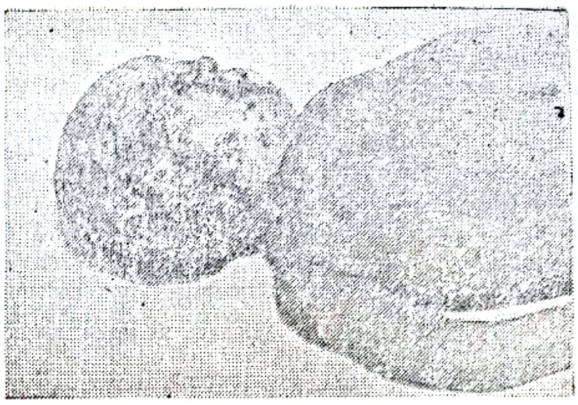


Fig. 7. **Boala Sturge-Weber-Krabbe.** Apare foarte evidentă prezenţa unui angiom intens, cu caracter evolutiv, ce cuprinde aproape în totalitate partea dreaptă a tegumentelor capului, feţei şi gîtului, extins şi asupra buzelor, mucoasei bucale, faringelui şi chiar a laringelui, copilul prezentînd în plus manifestările neurologice caracteristice unui sindrom de hipertensiune intracraniană.

TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Această patologie deţine o însemnătate deosebită în rîndul bolilor sistemului nervos şi al morbidităţii generale din cursul copilăriei, fiind considerate ca cele mai frecvente tumori solide ale copilului.

Un sfert aproape din tumorile cerebrale se dezvoltă în copilărie, cele mai frecvente fiind tumorile subtenctoriale, respectiv cele de fosă posterioară, estimate pînă la 60—70% din totalul lor.

Tumorile supratenctoriale se întîlnesc într-o proporţie de numai 30—40%, fiind repartizate aproape egal între tumorile mediane, respectiv glioame ale chiasmei sau craniofaringioame etc. şi tumorile emisferelor şi nucleilor cenuşii centrali, în timp ce tumorile medulare sînt foarte rare.

Scanned with OKEN Scanner

Sînt autori care apreciază totuși că cele mai frecvente tumori supratenctoriale se dezvoltă în regiunea supraselară și în detrimentul peretelui ventriculului III.

De o deosebită importanță se constituie necesitatea depistării lor cît mai precoce, manifestările clinice ale tumorilor cerebrale particularizîndu-se în raport cu modalitățile de manifestare ale sindromului de hipertensiune intracraniană și ale celorlaltor simptome pe care le dezvoltă, modalități la rîndul lor condiționate de evoluția și sediul acestor tumori, precum și de stadiul de dezvoltare și osificare al cutiei craniene.

În rîndul tumorilor de fosă posterioară, respectiv subtenctoriale, sînt cuprinse tumorile cerebelului și ale celui de al 4-lea ventricul, cele ale trunchiului cerebral și cele extraaxiale ale fosei posterioare, pe cînd din grupul tumorilor supratenctoriale fac parte tumorile mediane, ale emisferelor și cele ventriculare, mai fiind cuprinse în rîndul tumorilor cerebrale și tumorile meningeale precum și cele ale cutiei craniene.

TUMORILE DE FOSĂ POSTERIOARĂ

Denumite și tumori subtectoriale sau infratenctoriale, sînt cele mai frecvente tumori cerebrale întîlnite la copil, ele grupînd, așa cum s-a arătat: *tumorile cerebelului și ale ventriculului IV* din care fac parte astrocitomul chistic al cerebelului, meduloblastomul, ependimomul și alte tumori; *tumorile trunchiului cerebral;* precum și *tumorile extraaxiale ale fosei posterioare,* formate din chistul epidermoid și neurinomul acustic.

Tumorile cerebelului și ale ventriculului IV. Sînt cele mai frecvente tumori cerebrale ale copilului, relevîndu-se în mod deosebit prin manifestările caracteristice sindromului de hipertensiune intracraniană asociate unui sindrom cerebelos.

Manifestările clinice ale hipertensiunii intracraniene sînt dominate de cefaleea intensă, apărută în cea de a doua parte a nopții spre dimineață, care în timp se permanetizează și se intensifică odată cu mișcările capului. Paralel, apar vărsăturile matinale, mai ales, violente și spontane, calmînd uneori cefaleea. Se mai pot întîlni durerile abdominale, unele modificări de comportament, iar pentru școlari scăderea randamentului la învățătură. Apoi apar tulburările oculare dominate de diplopia consecutivă paraliziei perechii a VI-a.

În fața unor asemenea manifestări, înaintea agravării lor prin intensificarea cefaleii și a vărsăturilor, a tulburărilor de comportament, a scăderii marcate a acuității vizuale și a apariției chiar a cecității, semne caracteristice ale unei hipertensiuni intracraniene severe și de agravare a evoluției tumorii cerebrale, devine necesară efectuarea imediată a tuturor investigațiilor menite să lămurească originea acestor tulburări.

Agravarea evoluției tumorii se recunoaște astfel prin accentuarea și severitatea manifestărilor sindromului de hipertensiune intracraniană, cînd, alături de simptomatologia amintită mai sus, starea generală a copilului se înrăutățește, apărînd hipertermia, tulburările cardio-circulatorii marcate de creșterea tensiunii arteriale, instalarea tahicardiei și a tulburărilor vasomotorii, prezența edemului pulmonar și a hemoragiilor digestive, manifestări petrecute pe fondul unei stări de torpoare cu evoluție spre comă.

Examenul medical poate pune în evidență redoarea cefei și a coloanei, precum și semnul Babinski pozitiv. Dacă aceste manifestări au loc în perioada de sugar, concomitent se dezvoltă și o hidrocefalie, recunoscută clinic prin dehiscența suturilor craniene, lărgirea și bombarea fontanelei anterioare și creșterea perimetrului cranian. La această vîrstă se mai poate asocia și o cașexie diencefalică.

Gravitatea unei asemenea stări decurge și din riscul unor accidente acute ce pot surveni prin angajarea amigdalelor cerebeloase de-a lungul găurii occipitale, în mod spontan, prin efortul tusei sau al altor mișcări bruște, fie consecutivă punctiei lombare sau unor manevre brutale din cursul examinării medicale. În aceste condiții apar contracturile bruște, sub forma unei crize tonice fără pierderea conștienței, cu hiperextensia pe spate a capului și trunchiului și extensia cu pronația membrelor superioare, alături de tulburările respiratorii, evoluția lor fiind în cîteva minute mortală. Datorită acestui risc foarte grav, punctia lombară ca și manevrele brutale sînt cu totul contraindicate.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările sindromului cerebelos sînt variate, depinzînd în bună parte de localizarea tumorii. Astfel, în mod constant, indiferent de acest sediu, pot fi surprinse o hipotonie musculară, nistagmusul şi caracterul pendular al reflexelor osteo-tendinoase, asociindu-li-se pentru o tumoră situată la nivelul vermisului manifestările unei ataxii statice, iar în condiţiile unei tumori de emisferă cerebeloasă, predominenţa unilaterală a acestui sindrom, prin manifestările unei ataxii cinetice cu hipermetrie, mers embrios, tremurături intenţionale, adiadococcinezie.

În unele din cazuri manifestările de tip cerebelos pot să apară izolat sau înaintea sindromului de hipertensiune intracraniană, după cum aceste manifestări să fie mult reduse pentru o perioadă îndelungată de timp.

Cînd în aceste procese patologice este afectat şi trunchiul cerebral, manifestările clinice întîlnite se întregesc cu semne de tip piramidal, vestibular şi chiar cu unele paralizii ale unor nervi cranieni.

Precizarea naturii sindromului de hipertensiune intracraniană obligă efectuarea unor investigaţii cît mai devreme posibil. Din acest punct de vedere examenul fundului de ochi, radiografia de craniu şi în mod suplimentar tomografia, gamaencefalograma, echoencefalograma sau arteriografia pot aduce date foarte preţioase.

Examenul fundului de ochi, efectuat obligatoriu înaintea oricărei puncţii lombare, este foarte util în cele mai multe din cazuri, punînd în evidenţă staza şi edemul papilar bilateral şi uneori hemoragiile retiniene, semne indirecte ale hipertensiunii intracraniene. El poate fi şi negativ mai ales în tumorile de trunchi cerebral.

Examenele radiografice vor putea pune în evidenţă, mai ales în formele evoluate, sindromul de hipertensiune intracraniană prin triada : dehiscenţa suturilor, ştergerea impresiunilor digitale şi lărgirea şelei turceşti, relevînd uneori lărgirea uneia din fosele occipitale sau prezenţa unor calcificări în regiunea fosei posterioare.

De o deosebită valoare pentru diagnostic se constituie gamaencefalograma, prin intermediul căreia se poate preciza sediul tumorii.

Evoluţia, prognosticul şi tratamentul acestor tumori sînt condiţionate de natura lor, care se precizează prin examene histologice după intervenţiile chirurgicale. O evoluţie favorabilă ulterioară ar prezenta-o astrocitomul chistic al cerebelului, denumit şi spongioblastom, care de fapt poate fi recunoscut clinic prin evoluţia sa lentă.

Celelalte tipuri de tumori prezentînd de obicei un prognostic defavorabil, cea mai severă evoluţie îi revine ependimomului, deşi are un caracter histologic benign, prin posibilitatea dezvoltării lui la nivelul ventriculului IV.

Tratamentul acestor tumori este neurochirurgical, completat în unele forme cu radioterapia.

Tumorile trunchiului cerebral. Aceste tumori ale copilului sînt dominate de către astrocitoamele infiltrante şi glioame, apreciate ca tumori cu caracter evolutiv malign şi neabordabile din punct de vedere chirurgical.

Din această cauză sînt considerate printre tumorile cerebrale cele mai grave, tratamentul lor limitîndu-se numai la radioterapie.

Şi manifestările lor clinice îmbracă un caracter particular, în sensul că simptomatologia predominentă este exprimată de semnele unui sindrom neurologic, în absenţa unor manifestări ale sindromului de hipertensiune intracraniană.

Astfel, pe primul plan se situează paraliziile perechilor de nervi cranieni, îndeosebi ale perechilor a III-a şi a XII-a, bolnavul păstrîndu-şi starea de conştienţă pînă aproape de sfîrşit, cînd survine starea de comă cu paralizii multiple şi se produce moartea.

Alături de prezenţa acestui sindrom piramidal, caracterizat de paraliziile amintite, hiperreflexivitatea constantă şi semnul Babinski în extensie, se mai pot întîlni şi unele manifestări de tip cerebelos, precum şi unele tulburări senzitive uni sau bilaterale. În mod constant sînt prezente vărsăturile, care au un caracter spontan şi brutal.

Examenul fundului de ochi şi radiografiile craniene sînt obişnuit normale, oferindu-se ca investigaţii utile diagnosticului encefalografia gazoasă şi arteriografia vertebrală.

Tumorile extra-axiale ale fosei posterioare. Sînt reprezentate de către chistul epidermoid şi neurinomul acustic, întîlnindu-se în mod excepţional în cursul copilăriei.

Scanned with OKEN Scanner

Chistul epidermoid are o evoluție lentă, manifestată clinic prin simptomatologia caracteristică sindromului de hipertensiune intracraniană, tumora dezvoltîndu-se în spațiile cisternale.

Neurinomul acustic este tumora secundară localizărilor din cursul bolii Recklinghausen, condiție cu totul excepțională de manifestare care să-i determine un caracter de gravitate acestei boli.

TUMORILE SUPRATENCTORIALE

În acest grup sînt cuprinse tumorile mediane, cele emisferice și cele extraventriculare.

Tumorile mediane supratenctoriale. Acest tip de tumori cuprinde un număr însemnat din rîndul tumorilor supratenctoriale ale copilului, fiind evaluate pînă la jumătate din totalul lor. În același timp ele sînt reprezentate de un număr foarte variat de forme și localizări din care fac parte: tumorile regiunii epifizare, cranio-faringiomul, gliomul căilor optice și al hipotalamusului sau al regiunii nucleilor cenușii, precum și alte tumori a căror evoluție este defavorabilă sau rezervată, în raport cu tratamentul lor neurochirurgical, dacă sînt abordabile, sau/și în asociere cu radio sau chimioterapia aplicată.

Toate aceste tumori se manifestă prin două categorii de tulburări privind, pe de o parte, afectarea chiasmei sau a nervilor optici și a circulației lichidului cefalorahidian, iar pe de altă parte, antrenarea unor manifestări particulare neurologice și endocrine în raport cu natura și sediul lor, de o deosebită valoare pentru diagnostic.

Leziunile oculare determinate pot fi foarte grave; constînd din hemianopsie bitemporală sau atipică cu scăderea acuității vizuale pînă la cecitate, mișcări oculare anormale și atrofie optică sau edem de stază.

Tulburările produse asupra circulației lichidului cefalorahidian pot fi mai mult sau mai puțin importante, antrenînd un sindrom de hipertensiune intracraniană mai mult sau mai puțin manifest.

Manifestările proprii sindromului de hipertensiune intracraniană sînt: *cefaleea*, simptomul predominent și constant, cu sediul și de intensitate variabile, intensitatea ei cea mai mare înregistrîndu-se în cea de a doua jumătate a nopții, la început intermitentă, apoi permanentă, accentuîndu-se cu mișcările capului; *vărsăturile*, cel de al doilea simptom constant, cu caracter spotan, în jet, mai ales matinale, calmînd cefaleea; *modificările comportamentale*, cu scăderea randamentului școlar și a vigilenței; *tulburările vizuale*, respectiv diplopia uni sau bilaterală, prin paralizia uni sau bilaterală a perechii a VI-a, asociată unui strabism și cecitatea în hipertensiunile severe; *tulburările digestive*, exprimate prin dureri violente abdominale, iar la sugar prin colici și meteorism abdominal, simptome înșelătoare pentru diagnostic; *modificările patologice ale fundului de ochi*, nu în toate cazurile și de la debut, exprimate de către decolorarea papilară, sufuziuni sanguine, edem de stază și atrofie papilară; *modificările E.E.G.* prin apariția undelor lente bilaterale difuze; *modificările radiologice*, constînd din dehiscența suturilor, accentuarea impresiunilor digitale, lărgirea șelei turcești; *creșterea perimetrului cranian*, dehiscența suturilor și lărgirea fontanelei la sugar.

Manifestările sindromului neuro-endocrin, particularizîndu-se cu diferitele tipuri de

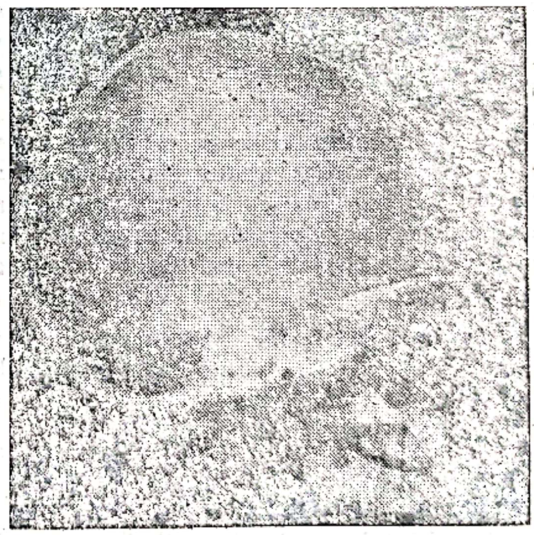


Fig. 8. **Sindrom de hipertensiune intracraniană,** la un copil cu tumoră cerebrală confirmată anatomopatologic. *Pe radiografia de craniu profil* se evidențiază în mod pregnant triada de semne caracteristice, formată din dehiscența suturilor, lărgirea șeii turcești și accentuarea impresiunilor digitale.

Scanned with OKEN Scanner

tumori mediane şi sediul lor, au o deosebită valoare pentru orientarea diagnosticului acestor tumori.

Astfel, *tumorile situate în regiunea epifizară*, pinealomul sau alte tumori, pe lîngă caracterul revelator al sindromului de hipertensiune intracraniană, se însoţesc de paralizii oculo-motorii constînd din abolirea mişcărilor de verticalitate şi a reflexelor fotomotorii, cu pupile midriatice şi pierderea convergenţei globilor oculari, iar ca manifestări din partea glandelor endocrine, de diabet insipid în mod constant şi de pubertate precoce sau întîrziată, mai rareori.

Craniofaringioamele, tumori benigne din punct de vedere histologic, se manifestă adeseori printr-o întîrziere moderată a creşterii staturale, însoţită de un sindrom adipos de asemenea moderat, precum şi de o întîrziere a apariţiei pubertăţii. În unele din cazuri se mai pot asocia un diabet insipid, un deficit suprarenalian şi tiroidian, precum şi crizele de hipoglicemie.

Glioamele chiasmei optice şi ale nervilor optici, apărînd foarte devreme, din cursul primei copilării, se însoţesc, pe lîngă scăderea progresivă a acuităţii vizuale, nistagmusul amplu, atrofia primitivă a nervului optic şi manifestările sindromului de hipertensiune intracraniană şi de un sindrom hipotalamic, dar mai ales de o exoftalmie, semn revelator cu deosebire pentru tumorile nervilor optici.

Tumorile planşeului ventriculului al treilea, foarte rare la copil, recunoscute ca astrocitoame sau glioame, pot fi răspunzătoare, cu deosebire la sugar, de declanşarea unui sindrom Russel, manifestat printr-o caşexie diencefalică.

Tumorile hemisferice. Sînt mult mai rare la copil, cele mai frecvente fiind glioamele, chiar dacă se pot prezenta sub o varietate mai mare de forme histologice.

Manifestările lor clinice sînt dominate de : *simptomatologia sindromului de hipertensiune intracraniană*, care se instituie lent şi progresiv ; *crizele comiţiale*, semn revelator în numeroase cazuri, apărînd printre primele manifestări şi de obicei focalizate ; *hemiparezele* cu hemianopsie, tulburări de mers, senzitive şi ale memoriei.

Indiferent de originea lor histologică, benignă sau malignă, aceste tumori au o evoluţie şi un prognostic defavorabile. În multe din cazuri, într-o proporţie de pînă la 40% din ele, şi pentru multă vreme, manifestările lor predominente sînt convulsiile, cînd investigaţiile neuro-radiologice pot pune în evidenţă o tumoră foarte mică.

În cursul copilăriei mult mai rar pot fi întîlnite şi alte tipuri de tumori cerebrale cum sînt *tumorile intraventriculare*, *cordoamele*, sau *tumorile meningeale*. Aceleaşi aspecte le ridică şi *papiloamele plexului coroid*, chiar dacă sînt tumori exclusive ale copilului, incidenţa lor foarte mică deţinînd o proporţie de pînă la 0,5% din totalul tumorilor cerebrale, ca şi *chistul coloid*, o tumoră congenitală vestigială a apeductului ventriculului III.

☆

Evoluţia şi prognosticul în general al tumorilor cerebrale este dominat de sfîrşitul lor nefavorabil într-un răgaz de timp variabil, fără să existe întotdeauna o legătură directă între natura lor histologică şi această evoluţie.

Gravitatea lor este în primul rînd dependentă sindromului de hipertensiune intracraniană şi anume intensităţii şi rapidităţii sub care se manifestă şi evoluează, indicaţiile neurochirurgicale de urgenţă fiind condiţionate tocmai de aceste aspecte, metastazele, pentru formele maligne, situîndu-se abia pe al doilea plan, care de fapt sînt foarte rare.

Atitudinea terapeutică electivă şi satisfăcătoare pentru cele mai multe din cazuri este cea chirurgicală, de exereză, completată eventual cu radioterapia, renunţîndu-se la aceste intervenţii numai în formele inaccesibile. Chimioterapia intratecală se constituie ca un tratament de prim ordin numai în meduloblastoame.

Pentru evitarea complicaţiilor foarte grave ale sindromului de hipertensiune intracraniană, legate în primul rînd de riscul compresiv asupra amigdalelor cerebeloase, cu angajarea lor în gaura occipitală şi declanşarea comei şi morţii, precum şi a cecităţii ireversibile, de o mare importanţă se con-

Scanned with OKEN Scanner

stituie necesitatea depistării cît mai devreme a acestor tumori, recurgîndu-se la toate mijloacele disponibile precizării diagnosticului.

BOLILE INFECȚIOASE ȘI PARAINFECȚIOASE ALE S.N.C.

Din această categorie fac parte bolile infecțioase și parainfecțioase ale meningelor, encefalului și măduvei spinării, afecțiuni cu care se confruntă relativ frecvent patologia copilului.

Importanța bolilor infecțioase ale S.N.C, și meningelor derivă din însăși incidența lor, precum și din gravitatea prin care ele pot evolua și se pot complica, în determinarea lor intervenind factori infecțioși variați, a căror predominență și incidență este mult schimbată de către relațiile existente dintre microorganismele cauzatoare și medicația antiinfecțioasă actuală.

Urmînd această ordine de idei, în continuare vor fi descrise cele mai importante dintre aceste boli, pe primul plan situîndu-se meningitele, urmate apoi de patologia infecțioasă și parainfecțioasă cerebrală și medulară.

Definirea unora dintre aceste boli adeseori este întîlnită și sub denumirea de meningo-encefalite, subliniindu-se astfel relațiile patologice strînse dintre aceste categorii de afecțiuni, după cum unele dintre afecțiunile cerebrale sînt denumite ca encefalopatii acute, relatîndu-se în acest mod pregnanța mai degrabă a manifestărilor lor clinice decît a factorilor etiologici mai mult sau mai puțin recunoscuți.

BOLILE INFECȚIOASE ALE MENINGELOR

Meningitele, denumire sub care sînt recunoscute în mod obișnuit bolile infecțioase ale meningelor, se întîlnesc cu o frecvență relativ crescută în cursul copilăriei, putînd fi determinate de diferite microorganisme cu patogenitate selectivă pentru meninge.

Originea lor poate fi astfel bacteriană, virală sau amoebiană, împărțindu-se, în raport cu modificările survenite asupra lichidului cefalorahidian, în meningite purulente sau cu lichid clar. Folosirea acestui criteriu a pătruns în obișnuința practică datorită tocmai manifestărilor clinice comune tuturor meningitelor, indiferent de etiologia lor. Din acest punct de vedere rolul hotărîtor îl dețin modificările histobiochimice și microbiologice petrecute asupra lichidului cefalorahidian în raport cu componența sa normală (vezi vol. II, pag. 28).

Efectuarea cît mai precoce a punctiei lombare și a examenului lichidului cefalorahidian devine astfel obligatorie în condițiile oricărei suspiciuni, nu înaintea examinării fundului de ochi, pentru a se evita riscurile accidentelor consecutive din cursul sindromului de hipertensiune intracraniană a cărui simptomatologie se apropie adeseori foarte mult de cea a meningitelor.

Manifestările clinice ale meningitelor întrunesc un mănunchi de semne comune, indiferent de originea lor, diferențiindu-se totuși în raport cu vîrsta copilului. Această simptomatologie particulară meningitelor nu-și mai păstrează aceleași caractere în perioada de sugar și mai ales în primele luni de viață. Din această cauză nu rareori se profilează riscul unor erori sau al amînării diagnosticului, dacă puncția lombară nu este efectuată precoce. Aspecte asemănătoare pot fi întîlnite și în cursul meningitelor tuberculoase al căror prognostic este în directă dependență de precocitatea diagnosticului și a aplicării tratamentului.

Simptomatologia caracteristică participării meningelor în procesele lor patologice este revelatoare mai ales cînd apare în întregul ei ansamblu de semne, dar ea trebuie atent urmărită și în condițiile unor manifestări minime sau restrînse, pentru a putea fi recunoscută în timp cît mai util.

Semnele meningeale ce pot fi întîlnite de la primele manifestări sînt cefaleea, vărsăturile, fotofobia, constipația și poziția în cocoș de pușcă, caracteristice meningitelor copilului mai mare.

În perioada de sugar, constipația poate lipsi sau mai degrabă să fie înlocuită cu scaunele diareice, iar poziția în cocoș de pușcă să lipsească, după cum despre foto-

Scanned with OKEN Scanner

fobie şi cefalee la aceste vîrste nici nu poate fi vorba, cînd mai degrabă pot fi întîlnite convulsiile, starea de agitaţie sau din contră o hipotonie musculară, somnolenţa, torpoarea, unele paralizii şi tulburări neurovegetative, hipertermia, pierderea stării de conştienţă şi în evoluţia imediată, coma.

Dintre semnele fizice meningeale majore fac parte redoarea de ceafă şi semnul lui Lasègue, iar pentru sugar semnul Brudzinski al cefei, dar tabloul clinic al unei meningite poate fi mai ales la debut foarte discret. Alteori şi în mod deosebit la sugarul mic, redoarea cefei poate lipsi sau capul să fie în extensie şi uneori balant.

Semnul Lasègue constă din limitarea flexiei coapsei sub 90° prin ridicarea membrului inferior de călcîi, cu genunchiul extins, ca urmare a apariţiei durerii radiculare şi a spasmului muscular, pe cînd *semnul Brudzinski al cefei* constă din flectarea forţată a capului, care, atunci cînd este pozitiv, angajează flectarea concomitentă a coapsei şi genunchilor şi uneori chiar a braţelor.

Rigiditatea cefei şi a coloanei vertebrale rămîn totuşi cele mai caracteristice semne fizice ale meningitelor, care la nou-născut şi sugarul mic de asemenea pot lipsi. Rigiditatea cefei apare consecutiv hipertoniei musculaturii axiale posterioare, consecinţă a hiperexcitabilităţii rădăcinilor spinale afectate, care recunoaşte o tensiune mai scăzută şi convenabilă prin această poziţie în contractură.

Alături de aceste semne se înscriu şi cele de iritaţie sau de elongaţie radiculară cunoscute sub denumirea de semnul Kernig I şi II, semnul Lasègue şi semnul Brudzinski, ultimele două amintite mai sus.

Semnul Kernig poate fi cercetat prin două manevre. O primă manevră se realizează, bolnavul fiind aşezat în decubit dorsal, prin flectarea şi ridicarea cu o mînă a capului şi trunchiului bolnavului spre genunchii săi, cînd genunchii nu pot să-şi păstreze poziţia întinsă şi se flectează, încercarea de păstrare sau de readucere a lor în poziţie întinsă fiind dureroasă. Cea de a doua manevră se efectuează menţinînd bolnavul în aceeaşi poziţie, prin flectarea coapsei unui membru pe abdomen şi a gambei pe coapsă, după care urmează întinderea gambei. În condiţii normale extinderea genunchiului poate ajunge la un unghi foarte deschis, de peste 120°, pe cînd în cursul meningitei acest unghi este foarte mult redus.

Un semn foarte important pentru meningitele din perioada de sugar îl constituie bombarea fontanelei. De altfel semiologia meningitelor sugarului este adeseori mai puţin explicită. Ea poate fi totuşi caracterizată de starea lui gravă, în cadrul căreia, cu tot aspectul divers al manifestărilor întîlnite, ele trebuiesc să fie astfel interpretate încît să suscite necesitatea practicării puncţiei lombare exploratoare.

Diagnosticul meningitelor impune confirmarea lor prin modificările patologice survenite asupra lichidului cefalorahidian, existînd o participare sigură a meningelor în cursul unor stări patologice şi fără să fie vorba de o meningită propriu-zisă, sub forma unui meningism sau al unei reacţii meningee, în care sînt prezente semnele clinice dar lipsesc sau sînt foarte discret modificate componentele normale ale lichidului cefalorahidian. Relativ frecvent pot fi întîlnite asemenea manifestări şi în cursul otitei sugarului spre exemplu, descriindu-se chiar o meningită cu lichid clar şi cîteva zeci de elemente, aşa zisa „meningită reflexă".

MENINGITELE PURULENTE

Cunoscute şi sub numele de meningite bacteriene supurate, meningitele purulente sînt încă frecvent întîlnite în cursul copilăriei, germenii lor cauzali fiind foarte variaţi. Germenii piogeni cel mai ades întîlniţi sînt : meningococul, cu deosebire din grupa B, pneumococul, H. influenzae, E. coli, proteusul, b. piocianic, streptococul din grupa B, stafilococul, salmonellele, listeria monocytogenes. Predominenţa lor este foarte mult condiţionată de vîrsta copilului şi starea lui de dezvoltare, aceste infecţii prezentînd, pe lîngă această electivitate şi unele manifestări clinice şi complicaţii cu caractere proprii, precum şi unele modalităţi particulare de contaminare, criterii foarte importante pentru diagnosticul lor pînă la obţinerea datelor bacteriologice.

Astfel, *meningitele meningococice* au un caracter endemoepidemic afectînd toate

Scanned with OKEN Scanner

vîrstele, dar îl cruță relativ pe nou-născut, însoțindu-se adeseori de colaps, purpură și chiar de un sindrom Waterhouse-Fridrichsen.

Meningitele pneumococice sînt cel mai ades întîlnite în perioada de sugar, apărînd secundar unor infecții respiratorii sau otice, rareori posibil și unor fracturi sau anomalii etmoidale sau ale căsuței timpanului, complicația lor cea mai de temut fiind hidrocefalia.

Un caracter endemic și uneori epidemic îl pot prezenta și *meningitele cu H. influenzae*, precedate de asemenea sau concomitente unor infecții otice și respiratorii, dar mai ales laringiene, întîlnindu-se cu predilecție în perioada de sugar.

Meningitele cu E. coli sau alte enterobacteriacee, cu *proteus*, *b. piocianic* și *stafilococ* sînt caracteristice nou-născutului, sugarului mic și celui cu sindrom de malnutriție. Contaminarea fiind maternă sau intraspitalicească, aceste meningite apar la aceste categorii de copii ca o infecție sistemică, alături de manifestările foarte grave ale localizărilor digestive, otice sau respiratorii pe care le însoțesc. La alte vîrste, aceste meningite sînt mai rar întîlnite, de obicei complicînd unele boli cu deficite imunologice sau consecutive unor tratamente de durată cu cortizonice sau medicamente imunosupresive.

Meningitele cu listeria monocytogenes ca și cele cu *streptococ B* sînt particulare nou-născutului, originea lor fiind maternă. Infecțiile cu listeria monocytogenes au obișnuit un caracter generalizat prin prezența și predominența manifestărilor pulmonare și hepatice, a stării septicemice și cianozei intense, care adeseori pot masca simptomatologia meningitei.

Meningitele cu streptococ B ca și cele stafilococice pot fi întîlnite și la alte vîrste decît a nou-născutului sau sugarului, dar cu o frecvență foarte mică, pentru stafilococ de cele mai multe ori după unele intervenții chirurgicale, iar pentru streptococul B în cursul unor infecții foarte severe.

Infecțiile meningeale cu salmonelle, caracteristice nou-născutului și sugarului, cunosc de obicei același mod de contaminare ca și al celor cu E. coli, putînd îmbrăca uneori un caracter epidemic.

Manifestările clinice ale meningitelor purulente recunosc o simptomatologie foarte polimorfă, exprimată întotdeauna de un debut brutal în care cefaleea, febra și vărsăturile se situează pe primul plan, însoțite adeseori în formele grave de convulsii și tulburări ale stării de conștiență, cum sînt obnubilația și coma. Prezența de la debut, la copiii mai mari, a fotofobiei, hiperesteziei generale și cutanate, ca și a poziției în cocoș de pușcă sînt semne ce contribuie în mod direct la prezumarea diagnosticului, confirmat clinic prin semnele fizice legate de redoarea cefei și a coloanei și de iritație și elongație radiculară. Perioada de stare se instituie imediat prin accentuarea manifestărilor de la debut.

La nou-născut și sugarul mic această simptomatologie nu mai îmbracă aspectele caracteristice descrise mai sus. Adeseori semnele meningeale sînt marcate de manifestările infecțioase generale, digestive sau respiratorii, sau sînt modificate, așa cum s-a mai arătat, de un grup de semne în care să predomine tulburările vasomotorii, unele modificări comportamentale, dominate de o stare de hiperexcitabilitate și agitație, sau de somnolență și torpoare cu hipotonie neuromusculară, sau comă și starea toxică, expresie și a tulburărilor metabolice, hidroelectrolitice și ale acido-bazei, sau chiar manifestările unui sindrom C.D.I. În favoarea diagnosticului se înscriu convulsiile, apariția lor în orice circumstanță obligînd puncția lombară, sau alte accidente neurologice de tipul paraliziilor nervilor oculomotori sau al unei hemiplegii.

Diagnosticul meningitelor se precizează prin intermediul puncției lombare și al puncțiilor suboccipitale și intraventriculare în formele cloazonate, odată cu modificările macroscopice ale lichidului cefalorahidian, precum și al celor histobiochimice și bacteriologice pe frotiul direct și prin culturi imediate.

Puncția lombară este obligatorie în toate cazurile în care sînt prezente semnele meningeale, chiar și atunci cînd se întîlnesc numai o parte din ele, sau sînt mai puțin manifeste, precum și în toate stările patologice însoțite de accidente cerebrale, după efectuarea prealabilă a examenului fundului

Scanned with OKEN Scanner

de ochi. Ea îşi găseşte o indicaţie majoră şi imediată, efectuîndu-se în mod sistematic înaintea administrării medicaţiei antiinfecţioase în toate stările infecţioase grave ale sugarului însoţite de modificarea stării de conştienţă, chiar dacă tabloul lor clinic este dominat de simptomatologia altor afecţiuni. Este de preferat să se practice fără nici o reţinere şi să se repete la nevoie decît să se efectueze prea tîrziu.

Aspectul lichidului cefalorahidian din cursul meningitelor purulente este tulbure, opalescent, asemănător apei de orez, fiind necesară, în formele dubioase, compararea lui cu transparenţa şi culoarea apei dintr-o altă eprubetă.

Modificările biochimice şi histologice pun în evidenţă o pleiocitoză importantă, predominantă de polinuclearele în majoritatea lor alterate, creşterea importantă a albuminorahiei, de peste 4—5 g‰, scăderea glicorahiei pînă la 0,3 g ‰ şi a clorurahiei sub 120 mEq/1, concomitent cu posibilitatea identificării prin examenul direct pe frotiu şi culturi a germenilor, mai ales în formele care nu au beneficiat de tratament antibiotic pînă la efectuarea acestor investigaţii.

În formele cu rezultate bacteriologice negative sînt foarte utile investigaţiile de ordin imunologic, îndeosebi imunoelectroforeza contracurent a lichidului cefalorahidian pentru punerea în evidenţă a antigenilor specifici, precum şi dozarea activităţii lactodehidrogenazei lichidului cefalorahidian, ale cărei valori crescute sînt în favoarea originei bacteriene a meningitei. Aceste meningite, denumite şi „decapitate" prin antibioterapia aplicată anterior punctiei lombare, adeseori prezintă o predominenţă a limfocitelor în lichid, de aceea ele trebuiesc diferenţiate de toate meningitele cu pleiocitoză marcată, de origine virală, tuberculoasă sau parazitară, care pot prezenta datorită numărului mare de elemente figurate şi un aspect uneori tulbure.

Identificarea germenilor şi stabilirea sensibilităţii lor are o deosebită importanţă pentru precizarea unei atitudini terapeutice corespunzătoare.

Tratamentul meningitelor purulente îmbracă adeseori un caracter de mare urgenţă, adresîndu-se pe de o parte, cu caracter specific, medicaţiei antiinfecţioase printr-o antibioterapie energică, iar pe de altă parte combaterii stării toxice, a colapsului, tulburărilor metabolice însoţitoare, convulsiilor şi eventualelor complicaţii survenite.

Tratamentul antiinfecţios recunoaşte două etape distincte şi anume, o etapă iniţială cînd germenul nu este încă identificat şi nu este testată nici sensibilitatea lui şi cea de a doua, cînd acest tratament poate fi condus pe baza rezultatelor bacteriologice.

În formele cu etiologie neidentificată, antibioticul preferat, prin sfera sa largă de acţiune, este *ampicilina*, administrată i.v. lent, la 4—6 ore interval, în doză de cel puţin 200 mg/kg corp greutate şi în 24 de ore, preferîndu-se pentru nou-născut şi sugar în doză de 300 mg/kg corp şi în 24 de ore, în asociere la aceste vîrste cu *kanamicina* în doză de 15 mg/kg corp şi în 24 de ore, administrată în 2 prize i.m., sau *gentamicina* în doză de 5—7 mg/kg corp şi în 24 de ore, administrată în 2—3 prize i.m. sau i.v. lent.

După obţinerea rezultatelor bacteriologice, antibioterapia va fi orientată în raport cu datele oferite de antibiogramă. O conduită asemănătoare poate fi aplicată, după efectuarea imediată a punctiei lombare, dacă se ţine seama în diagnosticul etiologic al meningitei, de vîrsta copilului, criteriile anamnestice şi clinice precum şi de relaţiile actuale dintre germenii cauzatori şi antibioticele existente.

Meningitele cu E. coli răspund relativ bine la *kanamicină* şi *gentamicină*, administrîndu-se unul din aceste antibiotice i.m. şi în dozele de mai sus, concomitent cu administrarea lor şi intrarahidian, în doze de 1 mg de injecţie, o dată pe zi timp de 3 zile pentru kanamicină şi de 1 mg pe zi sub 2 ani şi de 2 mg pe zi peste 2 ani pentru gentamicină, durata tratamentului fiind în jur de 2 săptămîni.

Meningitele cu hemophilus influenzae răspund tratamentului cu *ampicilină*, în doze mari, administrată i.v. la 4 ore interval şi pe o durată de 6 zile, după care se poate trece la administrarea i.m. şi la 6 ore, timp de 1—2 săptămîni pînă la vindecarea copilului.

Meningitele meningococice, streptococice şi pneumococice pot beneficia de aportul

Scanned with OKEN Scanner

ampicilinei în doze de pînă la 200 mg/kg corp și în 24 de ore, administrată i.v. lent timp de 3—4 zile și apoi i.m., sau de la început i.m., durata lui fiind între 7—10 zile, sau al *penicilinei G* în doză de 300 000—500 000 U/kg corp și în 24 de ore, administrată în perfuzie continuă sau discontinuă timp de cîteva zile și apoi i.m. cu o durată de asemenea de 7—10 zile.

Antibioticele preferate în tratamentul meningitelor cu b. piocianic sînt *polimixina B* sau *gentamicina* și *carbenicilina*, administrate și intrarahidian cîteva zile, durata tratamentului fiind în jurul a 2 săptămîni pînă la obținerea vindecării. Dozele pentru polimixină în administrarea i.m. sau i.v. sînt de 2,5 mg/kg corp și în 24 de ore repartizate în 3 prize, iar pentru calea intrarahidiană, de 1 mg pe zi sub 2 ani și de 2 mg pe zi peste 2 ani. Gentamicina se va administra i.m. în doză de 5—7,5 mg/kg corp și în 24 de ore, iar i.v. 1 mg pe zi sub 2 ani și 2 mg pe zi peste această vîrstă. Carbenicilina se va administra în doze mari, de pînă la 300 mg/kg corp.

În tratamentul meningitelor cu stafilococ se va putea apela la medicația administrată în tratamentul meningitelor meningococice, în asociere sau numai cu antibioticele antistafilococice cunoscute. Meningitele cu salmonella vor fi supuse unui tratament cu *cloramfenicol* în doză de 100 mg/kg corp și în 24 de ore, sau cu *ampicilină* după schema tratamentului meningitelor cu b. Pfeiffer.

La 2 zile după începerea tratamentului antiinfecțios se recomandă efectuarea unei puncții de control pentru evaluarea medicației aplicate.

Colapsul vascular solicită, pe lîngă reechilibrarea hidroelectrolitică și a acido-bazei administrarea i.v. și a *hemisuccinatului de hidrocortizon* în doză de 10 mg/kg corp de injecție, pe cînd sindromul C.D.I., administrarea în perfuzie a *heparinei* în doză medie de 5 mg/kg corp și în 24 de ore.

O atenție deosebită se va acorda combaterii convulsiilor, apelîndu-se la medicația anticonvulsivantă, precum și tulburărilor respiratorii, hipertermiei, escarelor, infecțiilor cutanate etc.

Evoluția și prognosticul meningitelor purulente sînt condiționate de numeroși factori, dintre care fac parte : vîrsta copilului, germenul determinant, caracterul septicemic al bolii și celelalte localizări, complicațiile survenite, precocitatea diagnosticului și corectitudinea tratamentului.

Cu cît vîrsta copilului este mai mică, crește și riscul de gravitate al bolii, după cum eficiența tratamentului antiinfecțios nu este condiționată numai de precocitatea începerii lui, cît și de relațiile dintre germenii cauzatori și antibioticele actuale.

De o mare gravitate se situează formele cu evoluție fulgerătoare, însoțite de stare de șoc și de manifestările unei purpure sau complicate cu un sindrom C.D.I., al căror sfîrșit fetal poate surveni în zilele următoare. După Stiehm și Damrosch, citați de R. Perelman, prognosticul sever poate fi apreciat prin prisma a 5 criterii : prezența purpurei de peste 12 ore și a stării de colaps, numărul redus de elemente din l.c.r., leucopenia și V.S.H. normală. Mortalitatea globală este estimată în jur de 10%, fiind mult mai mare la nou-născut și sugarul mic.

De cele mai multe ori sub tratament imediat, evoluția meningitelor purulente este favorabilă, sterilizarea l.c.r. obținîndu-se în formele comune după cîteva zile, dar normalizarea lui histobiochimică se va realiza mult mai lent.

Dintre complicațiile imediate sînt de temut cloazonările și convulsiile cu starea de rău convulsivant, care vor putea evolua apoi sub forma unei epilepsii secundare, sechelare. Encefalopatia cronică, surditatea, hemiplegia sau alte paralizii și mai rareori nevrita optică sînt complicațiile tardive posibile ale acestor meningite.

MENINGITELE CU LICHID CLAR

Din rîndul meningitelor cu lichid clar fac parte meningitele virale, meningitele parazitare și meningita tuberculoasă. Meningitele virale și meningita tuberculoasă sînt obișnuit meningite limfocitare cu lichid clar ca apa de stîncă, pe cînd în meningitele parazitare polinuclearele eozinofile sînt elementele care predomină în lichidul cefalorahidian.

Scanned with OKEN Scanner

În rîndul meningitelor limfocitare mai pot fi cuprinse şi cele prin rickettsii, leptospire, unele micoze sau paraziţi, meningite extrem de rare în cursul copilăriei, precum şi limfohistiocitoza familială, afecţiune excepţional întîlnită.

Meningitele limfocitare cu lichid clar mai pot fi întîlnite ca manifestări secundare şi în cursul unor boli infecţioase cum este febra tifoidă, sau în cursul unor infecţii otice.

Printre cauzele principale ale meningitelor cu lichid clar mai pot fi citate şi unele procese patologice din vecinătate, reprezentate de unele focare infecţioase, cum sînt abcesul cerebral şi otomastoidita, sau tumorale, ca tumorile cerebrale, tumorile leucemice, limfoamele, unele granuloame parazitare sau alergice şi sarcoidoza. De asemenea sifilisul congenital tardiv poate să se manifeste predominent printr-o meningită limfocitară cu lichid clar.

Pleiocitoza întîlnită în cursul tuturor acestor meningite este variabilă. Cînd numărul elementelor este foarte crescut aspectul lichidului cefalorahidian poate deveni opalescent. Concomitent se mai poate înregistra o albuminorahie moderată şi o glicorahie variabilă, normală în meningitele virale şi scăzută în meningita tuberculoasă. Modificările histobiochimice ale lichidului cefalorahidian din cursul meningitelor tuberculoase deţin o deosebită importanţă pentru diagnosticul lor.

Manifestările clinice ale acestor meningite sînt asemănătoare celor întîlnite în cursul meningitelor purulente, prezentînd cel mai adeseori un caracter atenuat şi un debut mai puţin brutal. Totuşi, o parte însemnată din rîndul lor se pot însoţi şi de o componentă encefalitică mai mult sau mai puţin manifestă, care le imprimă caracterul de mai mică sau mai mare gravitate, evoluţia lor spontană, cu excepţia meningitei tuberculoase, fiind în general benignă. Evoluţia şi prognosticul meningitei tuberculoase sînt condiţionate de precocitatea depistării ei, putînd beneficia în aceste condiţii de o terapie foarte eficientă. Fără tratament, aceste meningite au un sfîrşit fatal.

Meningitele virale. Sînt întîlnite cu o frecvenţă relativ mai mare, afectînd toate vîrstele copilăriei, dar într-o incidenţă mult mai rară în perioada de sugar.

Virusurile cauzatoare cele mai frecvente sînt virusul parotiditei epidemice şi enterovirusurile, din rîndul cărora se fac vinovate mai ades virusurile coxsackie B şi ECHO.

Printre virusurile care mai pot determina o meningită limfocitară certă, mult mai rar însă, sînt virusul coriomeningitei, al mononucleozei infecţioase, virusurile herpetice, al rujeolei, rubeolei, varicelei, vaccinei, zonei zoster, o parte dintre aceste meningite fiind asimptomatice. Unele dintre aceste virusuri, cum sînt enterovirusurile sau virusul herpetic, pot acţiona direct asupra meningelor, după cum atingerile meningeale pot fi indirecte în cursul infecţiilor cu virusul urlian, al rujeolei, varicelei, vaccinei etc.

Debutul lor clinic, exprimat prin semnele caracteristice ale unei meningite, survine după un interval de timp de cîteva zile de la apariţia primelor manifestări generale ale infecţiilor virale respective. Rareori spre exemplu meningita urliană se manifestă concomitent sau anticipează prinderea parotidelor. Cel mai ades ea apare după un interval de pînă la 7 zile de la debutul parotiditei.

Infecţiile cu enterovirusuri se manifestă mai degrabă printr-o simptomatologie digestivă, după care apar semnele meningeale.

Aceleaşi aspecte se întîlnesc şi în cursul rujeolei, cînd meningita se face cunoscută după primele manifestări ale catarului oculonazal. Toate aceste aspecte oferă un bun prilej de stabilire a etiologiei lor, alături de informaţiile anamnestice şi epidemiologice.

Simptomatologia clinică a acestor meningite aşa cum s-a arătat, este comună cu cea întîlnită în cursul meningitelor purulente, dar nu atît de solemnă şi gravă. Cefaleea, vărsătura unică sau repetată, starea de curbatură, durerile abdominale, mialgiile şi rahialgiile, neliniştea şi agitaţia, constipaţia sau mai frecvent diareea, ca şi semnele obiective meningeale sînt prezente de la debut şi devin foarte evidente în decursul zilelor următoare. Acest tablou clinic corespunde de fapt formelor patente, existînd nu rareori şi unele forme fruste a căror simptomatologie este dominată de cefalee sau vărsături şi de o anumită stare de neliniste, în care semnele fizice meningeale sînt mai puţin evidente. Se descriu şi unele forme latente sau asimptomatice.

Scanned with OKEN Scanner

Puncția lombară pune în evidență un lichid cefalorahidian în tensiune, clar, în care modificările histobiochimice constau dintr-o pleiocitoză predominent limfocitară cu albuminorahie normală sau crescută, uneori peste 1 g ‰ și o glicorahie de cele mai multe ori normală. Glicorahia poate fi uneori scăzută dacă numărul de elemente este foarte crescut și se întîrzie dozarea ei, scădere datorată consumului ei de către elementele figurate încă viabile. Cînd numărul acestor elemente este foarte mare, aspectul lichidului poate deveni opalescent.

Puncția lombară poate ea însăși accentua semnele fizice meningeale, după cum ea poate ameliora simptomele subiective.

Diagnosticul diferențial se impune în primul rînd cu o meningită tuberculoasă, sau, mai bine zis, în toate aceste situații se impune precizarea grabnică dacă este vorba de o meningită tuberculoasă sau nu.

O aceeași grije trebuie avută în diagnosticul diferențial și pentru eventualitatea unei meningite „decapitate" prin antibioticele administrate anterior, cu lichid clar sau opalescent și cu predominență a limfocitelor. De altfel și unele dintre meningitele purulente pot prezenta inițial modificări lichidiene asemănătoare în sensul celor caracteristice unei meningite cu lichid clar și abia după cîteva zile lichidul cefalorahidian să devină tulbure și cu o pleiocitoză dominată de polinuclearele neutrofile.

Prognosticul și evoluția acestor meningite sînt favorabile, dacă nu sînt concomitente sau nu se continuă cu o encefalită și dacă nu se însoțesc de unele paralizii centrale sau periferice.

Tratamentul lor este simptomatic, acordîndu-se o grijă deosebită prevenirii apariției convulsiilor.

Meningita tuberculoasă. Este cea mai gravă meningită a copilului deoarece evoluția ei spontană este fatală în decurs de 3—4 săptămîni, dar în același timp, prin mijloacele actuale terapeutice, ea poate fi tot atît de bine stăpînită dacă este tratată precoce.

În raport cu endemia tuberculoasă, care înregistrează astăzi o scădere importantă pe plan mondial și meningita tuberculoasă este foarte rar întîlnită, constituindu-se, alături de granulia și bronhopneumonia tuberculoasă, ca cea mai severă formă de manifestare a tuberculozei la copil.

Frecvența ei este condiționată astfel de incidența tuberculozei adultului și mai ales a cazurilor necunoscute din mediul copilului, sursa de infecție nu rareori depistîndu-se ulterior prin ancheta epidemiologică și controlul medical al persoanelor din jur.

În multe cazuri, cu atît mai frecvent cu cît copilul este mai mare, sursa de infecție poate rămîne necunoscută. În primul rînd ea trebuie cercetată prin persoanele adulte ce îngrijesc copilul. Totodată, debutul și condițiile de apariție ale meningitei, în contextul infecției tuberculoase a copilului, sînt în strînsă dependență de momentul și intensitatea infecției și a suprainfecției, de vîrsta copilului cînd se produce această infecție, precum și de unii factori favorizanți cum ar fi deficitele nutriționale sau unele boli anergizante.

Meningita tuberculoasă se înregistrează cu o frecvență foarte mare în rîndul copiilor nevaccinați B.C.G.

De cele mai multe ori localizările meningeale ale infecției tuberculoase și debutul aparent al meningitei se situează, în raport cu momentul infectant și în condițiile complexului primar netratat, la un interval de 6—12 luni față de acest moment, pe cînd în formele incomplet tratate ale complexului primar, după această perioadă.

Manifestările clinice sînt anticipate adeseori de o fază prodromală, caracterizată de modificarea stării generale și caracteriale a copilului, căreia i se alătură apoi primele manifestări mai mult sau mai puțin revelatoare.

În general, perioada de debut a meningitei tuberculoase prin simptomatologia sa ștearsă și necaracteristică, poate determina amînarea examenului medical și să scape cu ușurință chiar și observației clinice, diagnosticul fiind astfel temporizat în defavoarea prognosticului ei.

Dintre semnele inițiale demne de reținut și care obligă efectuarea puncției lombare sînt vărsăturile, febra și cefaleea, cărora, dacă li se alătură și unele manifestări neurologice de tipul convulsiilor sau/și al parali-

Scanned with OKEN Scanner

ziilor sau parezelor nervilor oculo-motori, efectuarea ei devine o necesitate imediată, chiar şi în absenţa sau manifestarea discretă a semnelor fizice meningeale.

Aceste aspecte merită a fi reţinute, deoarece în perioada iniţială a meningitei tuberculoase examenul fizic poate fi adeseori normal sau să pună în evidenţă unele semne discrete, izolate sau în mod divers asociate. Astfel redoarea cefei şi a coloanei poate lipsi sau să fie discret manifestă, după cum semnul Babinski rareori este pozitiv, iar tulburările vasomotorii să fie de asemenea discrete. Nu rareori în această etapă, tabloul clinic poate fi dominat de durerile abdominale, însoţite uneori şi de dureri otice, simptome derutante pentru diagnostic. În perioada de sugar simptomatologia întîlnită, prin starea toxică şi tulburările digestive predominente, poate fi uşor confundată cu o altă patologie.

În perioada de stare, evoluţia spontană a meningitei tuberculoase, pe parcursul a 7—14 zile, îşi conturează o simptomatologie prin care se evidenţiază în mod semnificativ semnele sale.

Apar tulburările stării de conştienţă, obnubilarea, somnolenţa, torpoarea, cu evoluţia lor spre comă.

Aceste manifestări de tip encefalitic se asociază celor meningeale care devin mai evidente. Vărsăturile cu caracter spotan sînt mai frecvente, cefaleea mai intensă, hiperestezia cutanată şi tulburările vasomotorii mult mai marcate pe cînd redoarea cefei şi a coloanei, ca şi celelalte semne meningeale putîndu-se menţine în limite discrete totuşi, în contrast cu paraliziile oculomotorii evidenţiate de inegalitatea şi instabilitatea pupilară, strabismul convergent şi unele manifestări patologice piramidale.

Tulburările ritmului respirator şi modificările pulsului, întîlnite încă din perioada iniţială, se pot accentua, după cum se pot înregistra şi unele tulburări metabolice privind echilibrul hidroelectrolitic, caracteristice unui sindrom de deshidratare hiponatremică.

Evoluţia spontană a meningitei tuberculoase este nemijlocit fatală, întreaga simptomatologie amintită agravîndu-se în următoarele zile, astfel încît la sfîrşitul celor 3 săptămîni copilul să decedeze prin manifestările foarte severe ale unei meningoencefalite.

Diagnosticul meningitei tuberculoase impune precizarea lui cît mai devreme, această precocitate fiind condiţionată direct de promptitudinea cu care se practică puncţia lombară şi cu cît ne gîndim mai devreme, în faţa unei simptomatologii iniţiale şi necaracteristice, la posibilitatea prezenţei acestei boli.

Puncţia lombară devine prima etapă hotărîtoare pentru diagnostic. Modificările histobiochimice ale l.c.r. constau din prezenţa unei pleiocitoze cu limite inferioare, pornind de la 20—40 de elemente/mm³ pînă la 200—300 mm³ şi chiar peste aceste limite cu predominenţa limfocitelor, pe fondul unui lichid clar ca apa de stîncă, o hiperleucocitoză cu predominenţa polinuclearelor putînd fi interpretată ca un semn de gravitate a bolii.

Modificările biochimice vor pune în evidenţă o proteinorahie cu limite de la 0,50 g‰ pînă la cîteva grame, o glicorahie constant scăzută, sub 0,40 g ‰ şi o clorurahie de asemenea scăzută, sub 120 mEq/l.

Prezenţa unei disociaţii albuminocitologice poate fi considerată de asemenea ca un semn de gravitate.

Constant se întîlneşte, fără a fi considerat de unii autori ca un semn caracteristic, formarea şi depunerea vălului după 24 de ore.

Un semn patognomonic, de certitudine, pentru diagnostic, îl realizează punerea în evidenţă a b. Koch prin frotiu direct din sediment sau văl şi prin culturi pe medii speciale, investigaţii obligatorii în toate meningitele cu lichid clar.

Elementele necesare precizării diagnosticului impun în continuare investigaţii anamnestice minuţioase cu referire la recunoaşterea focarului de infecţie şi caracterul intensiv al acestuia, precum şi a momentului producerii contactului infectant. Adeseori, în asemenea condiţii sînt necesare examene medicale complete ale persoanelor din jurul copilului pentru depistarea sursei de infecţie, care se constituie ca un focar infectant cu risc deosebit.

Sînt tot atît de necesare investigaţiile anamnestice legate de vaccinarea B.C.G.

Scanned with OKEN Scanner

și verificarea periodică a reacțiilor postvaccinale la tuberculină.

În cadrul investigațiilor biologice, paralel cu alte explorări ce vor fi efectuate, se impune și cercetarea hiperergiei la tuberculină, pozitivitatea intradermoreacției cu 2 sau 10 unități confirmînd infecția tuberculoasă, pe cînd negativitatea ei nu-i poate conferi dreptul infirmării diagnosticului.

Obligator apare controlul radiologic pulmonar, prin care se poate pune în evidență, în numeroase cazuri, complexul primar ca atare, sau complicat, prin asocierea diseminărilor bronhogene de tipul bronhopneumoniei, sau hematogene, de aspectul unei granulii.

Util apare și examenul fundului de ochi prin care se va putea recunoaște, într-un număr însă restrîns de cazuri, prezența nodulilor coroidieni, a stazei și edemului papilar.

Cercetarea b. Koch, în sucul gastric la sugar și copilul mic, din spută sau aspiratul bronșic la alte vîrste, este de asemenea un examen obligator în toate formele însoțite și de manifestări pulmonare.

Diagnosticul diferențial se impune cu toate meningitele limfocitare cu lichid clar, mai ales în formele de meningită tuberculoasă cu elemente în favoarea diagnosticului situate la limitele lui. În toate aceste cazuri este necesar a fi îndepărtată expectativa, începerea unui tratament complet și susținut impunîndu-se din primele momente ale suspicionării diagnosticului, care va fi apoi întrerupt în caz de infirmare.

Tratamentul meningitei tuberculoase trebuie să se efectueze în servicii specializate. El are un caracter intensiv, complet și de durată, vizînd asocierea inițială a mai multor medicamente active. Sînt descrise numeroase scheme privind alegerea și asocierea acestor medicamente.

În principal tratamentul trebuie individualizat și condus în raport de gravitatea meningitei, apreciindu-se această gravitate în raport cu tardivitatea începerii lui și severitatea manifestărilor meningo-encefalitice, eventualitatea asocierii și a altor localizări grave, precum și cu proveniența posibilă a cazurilor din focare cunoscute ca forme de tuberculoză rezistente la medicația actuală.

Tratamentul inițial în formele depistate precoce și necomplicate se poate adresa asocierii dintre *izoniazidă* în doză de 10 mg/kg corp greutate și în 24 de ore, i.m. sau per os dacă bolnavul nu varsă, repartizată în 3—4 prize, cu *streptomicina*, 30—50 mg/kg corp și în 24 de ore, cu supravegherea audiometrică a copilului, pe cînd în formele severe izoniazidei i se va asocia *rifampicina*, o dată pe zi, în doză de 10 mg/kg corp și în 24 de ore, iar în formele provenite din focare cu germeni rezistenți și *ethambutolul*, în doză de 20 mg/kg corp și în 24 de ore. Formelor severe li se vor asocia în plus cortizonicele, sub formă de *prednison*, timp de 2—3 săptămîni, în doză de 1—2 mg/kg corp greutate și în 24 de ore.

Durata acestei cure inițiale cu administrarea zilnică a medicamentelor amintite va fi în jur de 3 luni, după care se va putea trece la administrarea lor în asociere, pe o durată tot de 3 luni, în cură discontinuă, 2 zile pe săptămînă, în dozele de 15 mg/kg corp greutate pentru izoniazidă și rifampicină și de 20 mg/kg corp greutate pentru ethambutol.

Tratamentul va fi apoi continuat cel puțin 6 luni numai cu izoniazidă în cură discontinuă și aceleași doze.

Formele rezistente pot beneficia de un aport mai eficient de *pirazinamidă*, administrată în doză de 30 mg/kg corp greutate și zi. Ca un principiu general, se va ține seama ca aceste medicamente să fie primite prin administrarea lor orală, recurgîndu-se în condiții de vărsături la gavaj sau la renunțarea acestei căi, administrarea lor efectuîndu-se parenteral.

Calea intrarahidiană este părăsită, periodic se vor face însă puncții de control.

Paralel, în perioada inițială se vor corecta toate tulburările metabolice survenite, asigurîndu-se o bună nutriție a copilului. În continuare se vor asigura, pentru perioada îndelungată de spitalizare, condițiile cele mai favorabile de mediu și ale regimului de viață, combătîndu-se cu atenție riscurile unor infecții intraspitalicești.

Evoluția sub tratament este favorabilă în marea majoritate a cazurilor depistate din prima săptămînă a bolii, vindecările înregistrîndu-se într-o proporție de 80—90%

Scanned with OKEN Scanner

din cazuri, pentru cele mai multe dintre ele fără sechele. Cu cît tratamentul este mai întîrziat creşte riscul insuccesului precum şi al sechelelor grave în cazurile recuperate.

Alte meningite cu lichid clar. Aşa cum s-a arătat, meningitele cu lichid clar, în afara celor virale şi a meningitei tuberculoase, mai pot fi determinate de numeroase alte cauze, evoluţia şi gravitatea lor fiind condiţionate de aceşti factori. Depistarea unor astfel de meningite obligă precizarea cauzelor lor, pentru a se putea recurge la măsurile cele mai corespunzătoare din punct de vedere terapeutic. Formele secundare unor afecţiuni generale sau din vecinătate sînt dependente bolilor de bază, existînd pentru cele din cursul unor procese infecţioase riscul transformării lor în meningite septice. Din rîndul acestor meningite fac parte cele secundare unor focare de vecinătate din cursul infecţiilor otice şi otomastoidiene sau al abcesului cerebral.

Meningitele cu lichid clar predominent eozinofilice, întîlnite mai ales în cursul ascaridozei, sînt foarte rare şi trebuiesc deosebite de meningitele prin paraziţi de tipul unor amoebe mici, de cele mai multe ori puriforme prin numărul foarte mare de elemente, meningite ce sînt foarte severe şi se întîlnesc în mod cu totul excepţional.

Meningitele limfocitare cu lichid clar din cursul febrei tifoide, prin manifestările lor clinice şi modificările l.c.r. se apropie foarte mult de meningita tuberculoasă din perioada sa iniţială, diagnosticul lor diferenţial ridicînd aspecte dificile prin erorile frecvent posibile cu care se confruntă.

BOLILE INFECŢIOASE ŞI PARAINFECŢIOASE CEREBRALE

Din această categorie fac parte : *encefalitele acute*, caracterizate de prezenţa unor leziuni inflamatorii ale parenchimului cerebral ; *encefalopatiile acute*, care se apropie pînă la identificare din punct de vedere clinic de encefalite, dar sînt lipsite de leziuni inflamatorii cerebrale, însoţindu-se mai degrabă de tulburări circulatorii cu sau fără edem cerebral acut şi de natură toxică, toxiinfecţioasă, metabolică, sau nedeterminată ; *coreea Sydenham ; mielopatia acută ; ataxia cerebeloasă*, acută şi subacută ; *abcesul cerebral ;* precum şi *panencefalita sclerozantă subacută* şi *leucoencefalita multifocală progresivă ;* entităţi clinice foarte rare şi cu caracter evolutiv subacut.

ENCEFALITELE ACUTE

Este recunoscută sub această denumire acea patologie infecţioasă care reuneşte ca manifestări : *din punct de vedere anatomopatologic*, leziunile inflamatorii petrecute asupra parenchimului cerebral, însoţite adeseori şi de leziuni neuronale şi mielinice, iar *din punct de vedere clinic*, asocierea la manifestările caracteristice ale unui sindrom infecţios, însoţit în mod constant şi de tulburări neurovegetative, a unei simptomatologii neurologice foarte variate, mai mult sau mai puţin bogată, din care nu lipsesc convulsiile şi a cărei evoluţie se petrece întotdeauna pe fondul unor tulburări grave ale stării de conştienţă, de la starea de obnubilare la coma profundă.

În raport cu leziunile patologice şi mecanismele patogenice, encefalitele pot fi *primitive*, în cadrul cărora sînt predominente leziunile neuronale şi procesele inflamatorii prin acţiunea directă a factorilor infecţioşi asupra parenchimului cerebral, sau *para* ori *postinfecţioase*, denumite şi perivasculare, în care leziunile patologice cel mai ades afectează substanţa albă prin procese de demielinizare şi infiltrate inflamatorii. Astfel, encefalitele acute se diferenţiază de encefalopatiile acute, acestea din urmă fiind lipsite de leziuni inflamatorii, iar procesele lor patologice au cel mult un caracter distructiv neuronal nespecific.

Encefalitele se însoţesc adeseori şi de modificări histobiochimice ale lichidului cefalorahidian, consecutiv participării şi a meningelor în aceste procese inflamatorii, formele cu participare meningeală marcată numindu-se şi meningoencefalite, spre deosebire de encefalopatiile acute, care sînt lipsite de asemenea modificări.

În etiologia encefalitelor acute poate fi recunoscută o mare varietate de microorganisme, după cum în mai mult de jumă-

Scanned with OKEN Scanner

tate din ele factorii lor cauzali rămîn necunoscuţi.

Encefalitele primare pot fi determinate de numeroase virusuri prin contact direct de la om sau prin intermediul unor artropode, ca vectori intermediari.

Dintre virusurile cu cale directă de contaminare sînt de amintit : *enterovirusurile*, posibil la toate vîrstele dar de o mare gravitate în perioada de nou-născut şi sugar mic ; *virusul rujeolic* nu rareori, rujeola angajînd mai degrabă o encefalită parainfecţioasă ; *virusurile herpetice*, atît tipul 1 cît şi 2, de o foarte mare gravitate la nounăscut ; *virusul citomegalic*, de cele mai multe ori ca o infecţie fetală şi mai rar dobîndită imediat după naştere, de asemenea manifestîndu-se în perioada neo-natală de o manieră gravă şi cu sechele neuropsihice ; *virusul vaccinal* mai ales după perioada de sugar şi cel *variolic* ; *virusul mononucleozei infecţioase* în foarte rare circumstanţe.

Dintre virusurile cu cale de transmitere prin intermediul unor artropode sînt *arbovirusurile*, iar de la animale bolnave prin saliva lor, *virusul rabiei* şi *virusul herpetic simian*, tipul B, pe cînd prin intermediul excrementelor unor rozătoare, *virusul coriomeningitei limfocitare*.

Encefalitele mai pot cunoaşte la originea lor unele infecţii de tipul *rickettsiilor*, al *micoplasmei pneumoniae*, *leptospirozelor*, al unor *infecţii fungice* sau al unor *protozoare* şi *metazoare*.

În etiologia encefalitelor, para şi postinfecţioase, sînt întîlniţi ca factori determinanţi : rugeola, rubeola, virsusul gripal, varicella mai ales sub tratament cortizonic, infecţiile cu virusul hepatitei epidemice, rickettsii, micoplasma pneumoniae, tusea convulsivă, după cum ele pot să mai apară după unele vaccinări, cum ar fi vaccinarea antirabică, antivariolică, rujeolică, gripală, pertusis, sau antitifică.

Se descriu şi unele encefalite consecutive unor infecţii virale latente, dobîndite în perioada de vîrstă mică, a căror evoluţie este îndelungată şi fără să poată fi surprins momentul infectant, fiind grupate în această categorie panencefalita sclerozantă subacută, leucoencefalopatia progresivă multifocală, encefalopatia spongioformă cunoscută şi sub numele de boala Jakob-Creutzfeldt şi boala Kuru, caracteristică unor triburi din Noua Guinee.

Manifestările clinice ale encefalitelor sînt variabile, însumînd simptomatologia complexă a celor două sindroame, infecţios şi neurologic.

Debutul lor clinic este de cele mai multe ori brutal, anunţîndu-se prin cefalee, vărsături şi febră foarte ridicată, de 39—41°C, însoţite adeseori de convulsii şi modificarea stării de conştienţă.

Imediat apoi sau chiar de la debut, apar şi unele din tulburările neurovegetative recunoscute prin neregularităţile ritmului respirator şi ale pulsului, precum şi prin tendinţa sau chiar colapsul care este prezent în mai toate formele cu sindrom infecţios grav.

Manifestările neurologice sînt foarte diverse, multiple şi difuze, modificîndu-se în cursul evoluţiei bolii. Pe primul plan se situează convulsiile generalizate sau localizate sub forma unor crize unice, repetabile, sau cu caracter de rău convulsivant în formele foarte severe, după cum ele pot să rămînă şi ca sechele în cadrul unei epilepsii secundare encefalitei. Alte manifestări neurologice ades întîlnite sînt cele de ordin piramidal, cerebelos, extrapiramidal şi al paraliziilor unor perechi de nervi cranieni, îndeosebi ale nervilor oculomotori, glosofaringian, hipoglos şi ramurilor trigemenului, a căror afectare antrenează grave tulburări în actul deglutiţiei şi al respiraţiei, determinînd şi riscul apariţiei unor căi false, capabile să producă asfixia sau bronhopneumonia de aspiraţie.

Adeseori pot fi prezente şi semnele obiective ale sindromului meningeal.

Modificările stării de conştienţă, apărute de la debut în cele mai numeroase din cazuri, pot evolua foarte repede spre o comă profundă, semnificînd severitatea formei de boală şi sfîrşitul letal posibil.

Se poate afirma, fără a avea un caracter absolut, că manifestările neurologice din cursul encefalitelor adevărate, spre deosebire de encefalopatiile acute, se prezintă sub forma unei simptomatologii fluctuente şi cu caracter plurifocal, ca urmare a leziunilor cerebrale difuze, însoţindu-se aproa-

Scanned with OKEN Scanner

pe constant şi de modificări patologice ale lichidului cefalorahidian.

Encefalitele din cursul unor boli eruptive pot avea precizată originea lor prin însăşi manifestările proprii ale acestor boli, după cum encefalitele prin alte virusuri trebuiesc legate de genul epidemic sezonier şi investigaţiile virusologice ce trebuiesc efectuate.

Pentru nou-născut şi sugarul mic incidenţa cea mai mare este dată de virusul herpetic şi ancheta epidemiologică porneşte de la cercetarea existenţei la mamă a infecţiei genitale herpetice, prezenţa unor leziuni active genitale în perioada prenatală obligînd efectuarea cezarienei şi izolarea mamei de copil.

Investigaţiile complimentare, în afara modificărilor lichidului cefalorahidian, sînt sărace. Astfel, examenul fundului de ochi adeseori este normal, iar E.E.G. poate pune în evidenţă unele semne ale suferinţei cerebrale prin unde lezionale sau iritative asimetrice şi lente sau dispariţia ritmului de bază, modificări ce se schimbă, de cele mai multe ori, în cursul evoluţiei bolii. Uneori ele pot evidenţia şi tendinţa spre focalizare a acestor leziuni.

Modificările l.c.r. constau din: prezenţa unei pleiocitoze discrete, cu cîteva zeci de elemente, predominînd limfocitele, şi o albuminorahie moderat crescută, pînă la 1 g ‰, aspectul lichidului fiind obişnuit clar, sau uneori uşor xantocromic.

Evoluţia encefalitelor acute este variabilă. În numeroase cazuri ea poate fi fatală, după cum vindecările pot fi complete sau să se însoţească de diferite sechele de ordin neuropsihic, continuîndu-se ca o encefalopatie cronică sau numai ca o epilepsie secundară.

Tratamentul encefalitelor vizează o asistenţă medicală de urgenţă şi complexă, prin care se urmăreşte desfăşurarea în bune condiţii a funcţiilor vitale şi de asigurare la nevoie a unei respiraţii asistate şi a unei nutriţii parenterale.

Se vor combate astfel cu toată energia anoxia cerebrală, colapsul eventual, precum şi convulsiile, prevenindu-se apariţia în continuare a convulsiilor şi complicaţiile septice posibile, prin administrarea de *diazepam* injectabil şi respectiv *ampicilina*.

Edemul cerebral va fi combătut cu ajutorul manitolului şi eventual al corticoterapiei.

Ca tratament etiologic este recomandată de unii autori medicaţia antivirală, din rîndul căreia fac parte: *iododeoxiuridina* sau *idoxuridina*, active faţă de virusurile ADN dar foarte toxice pentru măduva osoasă, în doză de 100 mg/kg corp greutate şi în 24 de ore, timp de 5 zile în perfuzie; *citozin-arabinozida*, mai puţin toxică, în doză de 4—6 mg/kg corp greutate şi pe zi, i.v., în asociere cu *asparaginaza*; *rifampicina*, pentru encefalitele herpetice, rujeolice sau rubeolice; precum şi substanţele inductoare ale interferonului.

ENCEFALOPATIILE ACUTE

Sub această denumire este cuprinsă acea patologie a encefalului care se apropie foarte mult prin manifestările ei clinice de o encefalită acută, nu rareori confundîndu-se chiar, dar de care se diferenţiază prin condiţiile etiopatogenice de apariţie şi leziunile anatomo-patologice.

În cursul encefalopatiilor acute leziunile cerebrale sînt în primul rînd lipsite de caracterul inflamator specific leziunilor din cursul encefalitelor, chiar dacă acest sindrom poate apărea şi în cursul unor stări infecţioase, cum poate fi spre exemplu o afecţiune acută respiratorie. Ele sînt expresia unor tulburări de ordin vascular, pentru care encefalopatia acută mai este denumită şi creier hemodinamic sau encefaloză circulatorie. În cadrul acestor tulburări este vorba de o congestie vasculară difuză determinată de modificările circulatorii ce pot antrena o încărcare a creierului foarte marcată, care se poate face vinovată de colaborarea ventriculilor sau chiar de o herniere a amigdalelor cerebeloase.

Ele recunosc drept cauze unii factori toxici, toxiinfecţioşi sau nedeterminaţi, purtînd din această cauză şi denumirile de encefalopatie toxică sau toxiinfecţioasă şi de encefalopatie cu etiologie obscură sau nedeterminată.

Tulburările amintite se pot însoţi sau nu şi de un edem cerebral acut, cu sau fără extravazarea eritrocitelor în parenchimul

Scanned with OKEN Scanner

perivascular, cu sau fără leziuni de necroză în ţesuturile sensibile la anoxie, singurele leziuni deosebite produse fiind cele de distrucţie neuronală nespecifică.

Sindromul este caracteristic vîrstelor mici, întîlnindu-se în cursul primei copilării şi cu predilecţie la sugar, fără să fie cunoscute încă mecanismele intime care intervin în determinarea lui.

Encefalopatia acută se întîlneşte se pare cu o frecvenţă mult mai mare la aceste vîrste decît encefalitele acute.

Manifestările clinice sînt dominate de simptomatologia unui sindrom neurologic, apărută brutal, în plină stare de sănătate aparentă, la cîteva ore după un catar acut de căi respiratorii sau la începutul unor boli eruptive, îmbrăcînd un caracter supraacut. Pe primul plan se situează convulsiile, hipertermia şi starea de comă. Convulsiile pot fi generalizate sau unilaterale. Formele cu convulsii unilaterale se însoţesc adeseori cu un aspect aproape caracteristic determinat de constituirea unei hemiplegii acute postconvulsive, motiv pentru care aceste forme sînt încadrate sub denumirea de sindrom H.H. (hemiconvulsii-hemiplegie).

Din rîndul encefalopatiilor acute se mai desprinde o categorie de forme care se caracterizează prin asocierea unor infiltraţii grăsoase întotdeauna ale celulelor hepatice şi uneori ale miocardului, tubului proximal sau altor organe. Formele acestea, asociate cu o steatoză hepatică, sînt cuprinse într-un sindrom denumit *sindromul Reye*, după numele celui care raportează şi descrie primele cazuri, în anul 1936.

Unele din formele de encefalopatie acută, în evoluţia lor imediată, pot îmbrăca un caracter foarte sever, crizele convulsive realizînd o stare de rău convulsiv, febra să depăşească 40—41°C, iar coma să devină profundă, pe fondul unei hipertonii neuromusculare mult accentuate, concomitent cu apariţia unor tulburări grave ale ritmului respirator şi a unor tulburări digestive de tip hemoragic. În cele mai multe din aceste cazuri sfîrşitul letal se anunţă în zilele următoare.

Alteori evoluţia encefalopatiei acute, deşi gravă, nu este atît de severă. Starea iniţială de rău poate să regreseze treptat, convulsiile şi hipertermia putînd fi combătute, iar apoi starea de comă să fie depăşită. Aceleaşi aspecte pot fi întîlnite şi în formele cu hemiplegie-hemiconvulsii, înregistrîndu-se ameliorări progresive, uneori pînă la cedarea integrală chiar a hemiplegiei.

În toate cazurile vindecate există riscul unor sechele neuropsihice, de cele mai multe ori severe, precum şi al unor hemipareze în formele cu sindrom H.H.

Sindromul Reye se caracterizează clinic prin apariţia unei simptomatologii severe de tip encefalitic, manifestată prin convulsii generalizate sau localizate şi o stare de comă rapid profundă, survenite în evoluţia unor stări infecţioase acute de obicei virale, cărora li se alătură şi manifestările grave ale unei steatoze hepatice exprimată clinic prin vărsături, uneori sanguinolente, icter şi hepatomegalie moderată.

Tulburările ritmului respirator şi cardiac, cîteodată febra, tulburările metabolice privind echilibrul acido-bazic, hipoglicemia sînt adeseori întîlnite în cursul evoluţiei bolii, alături de scăderea, într-un număr important de cazuri, a valorilor colesterolului şi trigliceridelor sanguine şi creşterea acizilor graşi liberi. Concomitent se remarcă şi o scădere însemnată a fibrinogenului şi a factorilor plasmatici ai coagulării protrombinodependenţi.

Evoluţia sindromului în cele mai multe din cazuri este fatală în următoarele zile de la constituirea lui, obţinîndu-se şi vindecări fără sechele hepatice şi neuropsihice în formele mai puţin severe.

Investigaţiile de laborator din cursul encefalopatiilor acute sînt nesemnificative. Examenul fundului de ochi ca şi puncţia lombară sînt negative. Se întîlnesc constant modificări E.E.G. care pun în evidenţă suferinţa cerebrală, fără să aibe un caracter specific.

Tratamentul encefalopatiilor acute este de urgenţă. El vizează combaterea şi prevenirea ulterioară a convulsiilor, combaterea hipertermiei şi asigurarea celor mai bune condiţii de desfăşurare a funcţiilor vitale şi a unei nutriţii parenterale dacă este necesară.

Stăpînirea convulsiilor poate fi asigurată prin administrarea *diazepamului* i.v. lent, în doză de 2—5 mg de injecţie, repetată la nevoie după 15—20 de minute. Pot fi aso-

Scanned with OKEN Scanner

ciate unele antibiotice, *ampicilina*, pentru evitarea unor infecţii supraadăugate. *Corticoterapia*, fără să-i fie probată eficienţa, este recomandată de unii autori.

Corectarea tulburărilor echilibrului acido-bazic şi hidroelectrolitic, combaterea hipoglicemici din sindromul Reye prin ser glucozat în asociere cu *insulina* 1 U la 5—10 g de glucoză, sînt de asemenea măsuri foarte utile.

Insuficienţa hepatică din cursul acestui sindrom impune la nevoie şi alte măsuri corespunzătoare acestei stări grave, pînă la dializa peritoneală.

Edemul cerebral acut va fi combătut cu ajutorul *manitolului* sau *glicerolului*, pe cînd carenţele factorilor protrombino-dependenţi ai coagulării vor fi corectate prin administrarea *vitaminei K*. Pentru o perioadă mai lungă de timp aceşti copii vor putea primi *diazepam*, în doze profilactice.

COREEA SYDENHAM

În stadiul actual de comportare clinică a reumatismului articular acut (R.A.A.), coreea Sydenham face parte din rîndul manifestărilor principale ale acestui sindrom poststreptococic înscriindu-se ca unul dintre cele patru criterii majore ale lui Jones, folosite în diagnosticul acestei afecţiuni.

În cadrul R.A.A. coreea poate să apară ca unică manifestare, după cum cel mai ades să preceadă, să însoţească sau să urmeze altor manifestări reumatismale.

Cum acest tip de manifestări neurologice, chiar dacă sînt cuprinse într-o entitate aparte, întîlnindu-se uneori numai sub această formă clinică, coreea Sydenham nu poate fi desprinsă de R.A.A. şi nici înţeleasă ca atare, de aceea ea a fost descrisă în cadrul acestei afecţiuni în volumul II la pag. 293.

ABCESUL CEREBRAL

Infecţiile cu germeni piogeni pot determina în anumite condiţii localizarea lor la nivelul creierului sub forma unui abces cerebral sau a unor empieme subdurale şi epidurale.

Condiţiile care pot favoriza constituirea unui abces cerebral sînt legate de unele infecţii de vecinătate, recunoscute din rîndul otitelor şi otomastoiditelor supurate, după cum el mai poate să apară ca o metastază septică secundară de la distanţă, cel mai ades după o pneumopatie bacteriană, sau uneori chiar după amigdalectomii. Un număr însemnat dintre abcesele cerebrale, evaluat pînă la 1/3 din cazuri, este recunoscut printre copiii cu cardiopatii congenitale malformative cu shunt dreapta-stînga.

Germenii incriminaţi sînt stafilococul auriu, pneumococul, proteus, H. influenzae, diverşi streptococi.

Abcesul cerebral este astăzi rar întîlnit, vîrsta cel mai frecvent afectată înscriindu-se perioada şcolară. El poate fi unic sau cu localizări multiple, cel mai ades fiind localizat în regiunea frontală şi temporală, după cum el mai poate fi situat bazal sau la nivelul cerebelului.

Manifestările clinice ale abcesului cerebral reunesc simptomele principale a trei mari sindroame. Este vorba de manifestările unui sindrom toxiinfecţios pe fondul căruia evoluează simptomatologia unui sindrom neurologic şi a celui de hipertensiune intracraniană, recunoscîndu-se în antecedentele unora dintre copii o otită supurată cu evoluţie trenantă, sau prezenţa unei cardiopatii congenitale cu shunt dreapta-stînga.

Febra, aproape constant prezentă, este moderată, copilul acuzînd adeseori o stare de rău. Sînt prezente de la debut cefaleea, adeseori ca semn revelator şi vărsăturile, semne importante ale sindromului de hipertensiune intracraniană, care mai poate fi recunoscută la sugar prin dehiscenţa suturilor, starea de agitaţie şi ţipătul cerebral. Convulsiile generalizate sau focalizate, paralizia unor nervi cranieni, îndeosebi a facialului, sau hemiplegia, ca şi semnele meningeale sînt constant întîlnite şi ridică numeroase probleme diagnostice.

Diagnosticul se bazează pe aspectele clinice amintite faţă de care se impune efectuarea în continuare a unor investigaţii cum sînt : examenul fundului de ochi şi radiografia craniului din profil, prin care se evidenţiază sindromul de hipertensiune intracranian E.E.G., ale cărei modificări arată prezenţa

Scanned with OKEN Scanner

unui focar limitat de unde delta lente sau polimorfe ; echoencefalografia, prin care de asemenea se poate evidenția prezența abcesului ; gamagrafia și arteriografia, evidențiind focarul de hiperactivitate și respectiv modificările vasculare corespunzătoare acestui focar infecțios. Modificările lichidului cefalorahidian, adeseori prezente, pot pune în evidență fie aspectul unei meningite septice prin deschiderea empiemelor subdurale sau epidurale, fie a unei meningite reactive limfocitare cu lichid clar.

Tratamentul este medico-chirurgical, referindu-se la exereza lui completă și imediată, cu administrarea de antibiotice bactericide pe cît posibil pe cale i.v.

Evoluția abcesului cerebral este severă, înregistrîndu-se postoperator o mortalitate ridicată, uneori pînă la 50% din cazuri. Sînt de temut și sechelele neuropsihice, precum și cele ale unei epilepsii secundare.

PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ

Este o encefalită determinată probabil de unele infecții virusale latente, ca virusul rugeolic, ale cărei manifestări se fac cunoscute clinic după o perioadă de timp mai îndepărtată față de momentul infectant, înregistrîndu-se cu o anumită predominență după perioada de sugar și mai ales între 6—8 ani, în mod particular la copiii supuși unui tratament imunosupresiv.

Afecțiunea poate fi astfel considerată ca o infecție latentă determinată de un deficit imunitar celular față de virusul rugeolic.

Manifestările clinice înregistrează un tablou variat cu evoluție lent progresivă, constînd din : alterarea stării psihice însoțită de tulburări ale vorbirii și ale funcției simbolice ; apariția unor crize comițiale minore și apoi a unor mișcări anormale, stereotipe și repetate ritmic ; precum și constituirea în final a unei hipertonii cu deteriorare psihică de tip demențial. Copilul devine un inconștient total, cu tulburări grave de deglutiție și vaso-motorii, cu crize de opistotonus, rigiditate și cecitate.

Modificările E.E.G. pun în evidență de la debut unele anomalii caracteristice bolii ce constau în principal din prezența unor unde lente monomorfe ritmice.

În lichidul cefalorahidian, la examenul obișnuit se poate înregistra o pleiocitoză moderată, dominată de limfocite, dar din serul lui și al sîngelui pot fi puși în evidență, la valori foarte crescute, anticorpii antirugeolici, concomitent cu posibilitatea evidențierii și a virusului rugeolic prin culturi.

În favoarea diagnosticului pot interveni și examenele biopsice cerebrale care pun în evidență la microscopia optică infiltratele perivasculare limfoplasmocitare și unele incluzii.

Evoluția bolii este fatală în ciuda încercărilor actuale terapeutice chiar și cu medicamente antivirale de tipul celor pe bază de deoxiuridine.

BOLILE INFECȚIOASE MEDULARE

Bolile infecțioase medulare sînt mult mai rar întîlnite în cursul copilăriei, îmbrăcînd totuși o varietate de forme clinice.

Cele mai ades întîlnite sînt mielitele și mielopatiile acute, abcesele intramedulare și abcesul rahidian epidural.

Mielitele și mielopatiile acute. Sînt expresia unor procese infecțioase acute, prin acțiunea directă de cele mai multe ori a unor virusuri, petrecută asupra măduvei spinării, sau a unor procese inflamatorii prin mecanisme imunoalergice. Și în aceste forme se pare că virusul rugeolic ar deține un rol important.

Frecvența lor este rară, aceste afecțiuni întîlnindu-se cel mai ades la copii de vîrstă școlară.

Manifestările lor clinice sînt exprimate de unele tulburări neurologice ce apar de obicei în deplină stare de sănătate, sau pe fondul unui catar de căi respiratorii cu un debut de cîteva zile. Este vorba de instituirea unei paraplegii inițial flasce, însoțită adeseori de tulburări sfincteriene, senzitive și vasomotorii, cărora li se pot asocia frecvent și unele manifestări de tip encefalitic.

Examenul l.c.r. și cel radiologic al coloanei vertebrale sînt normale, putîndu-se nota cel mult o disociație albumino-citologică.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul bolii se adresează unor măsuri cu caracter general şi de îngrijiri speciale în raport cu tulburările întîlnite şi evoluţia lor.

Abcesul medular. Foarte rareori întîlnit, se manifestă clinic prin asocierea la simptomatologia cu caracter infecţios a unor semne de ordin medular exprimate de o paraplegie de origine centrală, precum şi a unor manifestări meningeale cu modificări importante ale l.c.r. caracteristice de cele mai multe ori unei meningite purulente.

Abcesul epidural rahidian. Este caracterizat de procesele infecţioase ce se produc la nivelul ţesutului conjunctiv al spaţiului epidural.

Agentul cauzal de cele mai multe ori este stafilococul auriu.

Boala este extrem de rar întîlnită astăzi, manifestările clinice fiind dominate de durerea vie şi redoarea coloanei vertebrale, alături de o stare febrilă infecţioasă.

Ca şi în abcesul medular, tratamentul acestei afecţiuni constă din aplicarea unei antibioterapii intensive.

Sindromul Guillain-Barre. Cunoscut ca o poliradiculonevrită, este vorba de o afecţiune probabil virală sau de natură toxiinfecţioasă, în care are loc afectarea rădăcinilor rahidiene şi uneori chiar a trunchiurilor nervoase periferice, prin procese precoce de demielinizare segmentară.

Afecţiunea se caracterizează clinic prin instalarea rapidă şi progresivă a unor paralizii flasce, simetrice şi difuze ale membrelor, dar şi ale nervilor faciali, bilateral, precum şi a musculaturii ce asigură activitatea respiratorie şi deglutiţia, concomitent cu pierderea sensibilităţii cutanate, cu evoluţie imediată spre vindecare în formele comune şi riscul decesului în formele grave cu tulburări severe ale respiraţiei.

Modificările l.c.r. pun în evidenţă o pleiocitoză cu predominenţă limfocitară şi o hiperalbuminorahie netă.

Tratamentul bolii are un caracter funcţional legat de învingerea tulburărilor deglutiţiei şi respiraţiei şi prevenirea eventualelor suprainfecţii. Se urmăreşte asigurarea desfăşurării activităţii respiratorii în condiţii normale şi a unei nutriţii parenterale la nevoie, pînă la depăşirea momentului critic şi reluarea normală a acestor activităţi tulburate.

CONVULSIILE ŞI EPILEPSIA

Convulsiile reprezintă acea stare paroxistică de urgenţă, caracterizată de apariţia bruscă a unor contracturi tonice şi clonice, generalizate sau focalizate, însoţite de pierderea stării de conştienţă şi care recunosc o origine cerebrală, ca urmare a unei activităţi excesive şi anormale din partea tuturor neuronilor cerebrali.

Convulsiile pot fi ocazionale, determinate de numeroase cauze, ce pot fi identificate relativ uşor, întîlnindu-se cu o mare frecvenţă, de 5—7% din totalul de copii sub vîrsta de 5 ani şi mai ales în perioada de sugar. Totodată ele pot să se şi repete, mai rar sau mai des, dar în mod durabil, particularitate prin care se defineşte de fapt epilepsia cronică, a cărei incidenţă este evaluată între 0,3—0,5% în rîndul populaţiei.

Frecvenţa crescută a convulsiilor la copil s-ar datora particularităţilor morfofuncţionale pe care le prezintă sistemul nervos central în această perioadă, legate mai ales de imaturitatea funcţiei de inhibiţie corticală, particularităţilor biochimice ale creierului, respectiv bogăţiei sale în apă şi metabolismului său intens, alături de incompleta mielinizare a întregului sistem nervos.

Convulsiile pot fi astfel declanşate cu multă uşurinţă, caracterul lor ocazional fiind legat de factorii variaţi ce pot interveni în modificarea homeostaziei generale, cum ar fi febra sau unele tulburări de ordin metabolic, din rîndul cărora se evidenţiază hipocalcemia, hipomagneziemia, hipoglicemia, hiponatriemia, carenţa în vitamina B_6, acidoza, alcaloza, hipoxia sau orice suferinţă cerebrală.

Epilepsia recunoaşte însă la originea sa unele leziuni organice, după cum ea poate fi şi esenţială, aceste forme criptogenetice fiind legate eventual de un factor genetic.

Şi convulsiile ocazionale, la rîndul lor, cînd depăşesc o anumită durată de manifestare sau se repetă în condiţiile tulburărilor amintite, pot fi cauză a unei epilepsii.

Scanned with OKEN Scanner

Convulsiile generalizate sau localizate pot fi de asemenea un sindrom revelator pentru numeroase afecțiuni ale sistemului nervos central, hemiconvulsiile asociate cu o hemiplegie consecutivă constituindu-se ca un sindrom neurologic important, întîlnit în mod frecvent în cursul encefalopatiilor acute.

Din punct de vedere clinic și neurofiziologic epilepsia se manifestă prin crize de origine cerebrală legate de descărcarea hipersincronă a unor neuroni hiperexcitabili, cărora eventual li se asociază simptomele clinice și paraclinice, caracterul activ al fenomenelor ce au loc obligînd, după C. Attal, excluderea pierderilor de conștiență din cursul unor depresiuni secundare neuronale, chiar dacă se produc cu această ocazie și unele mișcări clonice, așa cum se întîmplă în cursul sincopelor, anoxiilor sau spasmului hohotului de plîns.

Cum descărcările hipersincrone sînt elementele caracteristice și comune atît crizelor din cursul epilepsiei cît și convulsiilor ocazionale ale sugarului, este greu de a se face o diferențiere netă dintre aceste două tipuri de crize, tendința lor la recidive, alături de vîrsta copilului cînd se manifestă, menținîndu-se încă drept criterii importante pentru diferențierea lor. Astfel, într-un număr însemnat de cazuri, unii dintre copiii care au prezentat convulsii în perioada de sugar pot fi reîntîlniți mai tîrziu printre cei cu epilepsie esențială. Cu toate acestea, tot atît de necesară rămîne în continuare diferențierea convulsiilor episodice, cel puțin ale sugarului, de epilepsia propriu-zisă, chiar dacă modalitățile lor de manifestare sînt asemănătoare și poartă o denumire comună, de crize epileptice sau comițiale.

Dificultățile stabilirii diagnosticului epilepsiei sînt variabile. În cele mai multe din cazuri în formele secundare, el poate fi precizat cu o relativă ușurință, atunci cînd modalitățile ei de manifestare evoluează pe fondul unei patologii determinante cunoscute, sau în formele esențiale cînd își păstrează aceleași caractere repetitive și se însoțesc de crize motorii mai evidente.

Mai greu de încadrat sînt primele crize comițiale cu etiologie necunoscută și tot atît de greu de recunoscut în formele lipsite de manifestări motorii. Din acest punct de vedere, examenele electroencefalografice pot aduce un sprijin real, mai ales dacă ele sînt urmărite în dinamică și coroborate cu manifestările clinice, devenind astfel o investigație obligatorie în toate aceste cazuri.

Din punct de vedere practic se disting trei tipuri de convulsii, în raport cu natura și condițiile lor de încadrare patologică.

O primă categorie, cea mai frecventă și particulară sugarului este reprezentată de convulsiile sau crizele comițiale ocazionale, enumite și episodice, de obicei generalizate, a căror origine este funcțională.

O altă categorie o formează convulsiile simptomatice localizate sau generalizate, asociate și altor manifestări care sînt obișnuit expresia clinică a unei patologii meningo-cerebrale, impunînd astfel cercetarea bolilor în cauză. Originea lor este de cele mai multe ori lezională.

Cea de a treia categorie este exprimată de convulsiile proprii epilepsiei, fie că este vorba de o epilepsie esențială, fie că este secundară unor leziuni organice, manifestîndu-se ca sechele ale unor procese patologice cerebrale.

În afara crizelor convulsivante, generalizate sau localizate, recunoscute prin contracțiile tonice și clonice, crizele epileptice cunosc o mare varietate și de forme de manifestare, care vor fi descrise în continare.

Aspectele clinice și electrice ale crizelor epileptice. Modalitățile de manifestare ale crizelor comițiale sînt foarte diferite, apărînd sub forma unor crize motorii variate, sau lipsite de astfel de crize și să se facă cunoscute numai sub forma unor absențe ca atare sau atipice, a unor crize psihice de tip halucinator sau iluzional, după cum la copilul mai mare aceste manifestări pot să aibe o predominență viscerală, înscriinu-se ca o cauză importantă a abdomenului cronic dureros.

Se mai descriu și unele forme particulare, printre care se înscrie și sindromul Lennox-Gastaut, o encefalopatie epileptogenă malignă.

Crizele motorii pot fi : generalizate, bilaterale, simetrice și fără debut focal ; unila-

terale; parţiale cu debut focal; sau de expresie minoră.

Crizele motorii generalizate pot fi tonico-clonice, tonice sau clonice pure şi uneori hipotonice, apoplectice, însoţindu-se întotdeauna de pierderea stării de conştienţă şi aproape întotdeauna de tulburări vegetative.

Crizele tonico-clonice sînt cele mai frecvent întîlnite în rîndul crizelor motorii generalizate, corespunzînd formelor majore de epilepsie. Ele survin, brusc, fiind lipsite cel mai ades de manifestări prodromale. Prezenţa uneori a prodroamelor se poate face cunoscută clinic printr-o stare de hiperexcitabilitate cu hiperreflexie, sau/şi uneori printr-o aură halucinatorie sau ţipăt.

Prima fază a crizei este marcată de un spasm tonic generalizat, cu durată de cîteva zeci de secunde, cînd este prinsă întreaga musculatură, inclusiv cea toracică, abdominală şi diafragmul, blocîndu-se astfel respiraţia. Privirea copilului este fixă, faţa imobilă, maxilarele încleştate, capul dat pe spate, gambele în extensie, pumnii strînşi şi degetul mare în opoziţie forţată.

Copilul este palid sau aprins la faţă, în stare de inconştienţă totală, prezentînd o hipersalivaţie uneori sanguinolentă datorită muşcării limbii, mai ales în faza următoare. Pulsul este tahicardic, tensiunea arterială crescută, iar tegumentele sînt acoperite de transpiraţie.

Faza clonică îi urmează imediat, îmbrăcînd un aspect dramatic prin caracterul contracturilor tuturor muşchilor. Întreaga musculatură a feţei, membrelor, toracelui şi abdomenului este angajată în contracţiile clonice ce se repetă sub forma unor secuse, pe o perioadă de cîteva secunde pînă la 2—3 minute, uneori cu durată şi peste 5—10 minute, în formele de rău convulsiv.

Formele prelungite sînt foarte grave putînd evolua sub o formă foarte severă cu caracter subintrînd, cînd noi secuse violente reapar pe fondul unor contracturi ce par a se linişti. Nu rareori aceste crize pot sfîrşi fatal.

Şi în această fază a contracţiilor clonice copilul se află într-o stare de inconştienţă profundă, putîndu-se de asemenea întîlni tulburările neurovegetative amintite în faza clonică, precum şi pierderile de urină.

Sfîrşitul crizei se anunţă printr-o fază de rezoluţie, cînd întreaga musculatură se relaxează, respiraţia devine zgomotoasă, normalizîndu-se apoi, tulburările neurovegetative şi vaso-motorii se redresează, iar starea de inconştienţă dispare treptat, păstrîndu-se pentru o perioadă de timp o stare confuzională şi de oboseală, fără ca bolnavul să-şi poată aminti ce s-a întîmplat cu el.

Crizele tonice pure se limitează numai la manifestările primei faze, fiind lipsite de contracţiile clonice. În aceste forme, ieşirea copilului din criză se anunţă prin relaxarea întregii musculaturi, iar coma post-critică poate lipsi.

Crizele clonice pure sînt mai rare, fiind anunţate de apariţia numai a contracţiilor musculare, ale căror manifestări îmbracă aceleaşi aspecte clinice şi acelaşi sfîrşit printr-o fază de rezoluţie.

Crizele hipotonice, denumite impropriu şi apoplectice, nu sînt foarte rare, întîlnindu-se mai ades la sugari şi copiii sub 3 ani. Manifestările lor sînt caracterizate de o hipotonie musculară generalizată ce apare brusc şi se însoţeşte de tulburări neurovegetative şi vaso-motorii, precum şi de pierderea stării de conştienţă, durînd de la cîteva zeci de secunde pînă la cîteva minute. Hipotonia musculară este atît de marcată încît copilul pare moale ca o păpuşe de cîrpă.

Convulsiile tonico-clonice uneori pot fi urmate de unele pareze şi paralizii, putîndu-se însoţi în timpul manifestărilor lor de unele traumatisme de tipul unor echimoze, rupturi tendinoase sau luxaţii, alături de muşcarea limbii, întîlnită mai rar la copil.

Uneori crizele tonico-clonice generalizate pot îmbrăca şi un aspect frust.

Modificările E.E.G. pun în evidenţă descărcările tonice, clonice sau tonico-clonice prin bufeurile de vîrf-undă generalizate.

Convulsiile unilaterale sînt expresia comună a crizelor epileptice a copiilor de vîrstă mică, întotdeauna cînd sînt de lungă durată. Ele pot fi strict unilaterale sau să alterneze de pe o parte pe alta, sub forma

Scanned with OKEN Scanner

unor crize în basculă. Sînt crize pur clonice, prezentînd un substrat de cele mai multe ori funcțional.

Crizele motorii de epilepsie parțială mai poartă denumirea de crize Bravais-Jackson, sau jacksoniene, prezentînd adeseori un debut focal, care obligă explorări complimentare pentru identificarea leziunilor determinante.

Caracterul focalizat al acestor crize motorii poate fi pus în evidență și prin *examenele E.E.G.* care sînt caracterizate de fixitatea anomaliilor focale cu ocazia repetării lor.

Important este de reținut că aceste convulsii au tendință rapidă de generalizare cu pierderea conștienței, fiind necesar din acest punct de vedere de a se cerceta anamnestic modalitățile de debut în orice convulsie generalizată pentru a putea recunoaște dacă inițial a existat un stadiu localizat.

Sindromul hemiconvulsii-hemipareză (H.H.) poate fi de asemenea cuprins în cadrul crizelor motorii parțiale focalizate, ca și *crizele rolandosilviene*, descrise ca o epilepsie benignă a copilului cu paroxisme E.E.G. intercritice rolandice, sau *epilepsiile mioclonice*.

Crizele motorii cu expresie minoră sînt relativ frecvente în cursul copilăriei, din rîndul lor făcînd parte : *spasmele infantile*, caracteristice sugarului, cel mai ades lezionale, însoțindu-se de hipsaritmii electrice ; *miocloniile axiale* și *parcelare* întîlnite la toate vîrstele, cu bufeuri de polivîrfuri — unde de 3—5 cicluri/secundă ; precum și *crizele atonice*, astatice, cu bufeuri de vîrf-undă lente.

Crizele tonice axiale, exprimînd o etiologie lezională, se însoțesc de o absență atipică exprimată mai degrabă de o stare de obnubilare, alături de fenomenele motorii tonice care durează cîteva secunde și se transpun E.E.G. prin bufeuri paroxistice de vîrf-undă lente și neregulate.

Spasmele infantile hipsaritmice recunosc ca entități *spasmele în flexie* sau *sindromul West*, al căror debut se realizează în perioada de sugar, după primul semestru, constînd din apariția în salve repetitive a unor secuse brusce, cel mai adesea în flexie, însoțite de o regresie severă a dezvoltării psihice, E.E.G. evidențiind vîrfuri lente anarhice și asincrone împreună cu trasee dezorganizate de unde mari, lente. Ele pot beneficia de o evoluție favorabilă pînă la 1/3 din cazuri, prin tratament cortizonic sau cu A.C.T.H.

Aceste spasme pot fi urmate în evoluția lor de sindromul Lennox-Gastaut, sindrom ce poate debuta și în afara lor.

Sindromul Lennox-Gastaut este o encefalopatie malignă, probabil secundară unor fetopatii prin toxoplasmă sau virusul citomegalic, care devine aparentă cel mai frecvent după prima copilărie.

Se caracterizează clinic prin prezența unei triade formată din : crize epileptice tonice, atonice sau mioclonice ; absențe atipice ; debilitate mintală progresivă.

E.E.G. va evidenția apariția în stare de veghe de vîrfuri-unde difuze și asimetrice, în ritm, de 2 cicluri/secundă, iar în cursul somnului a unui ritm rapid epileptic de amplitudine mare, cu 10 cicli/secundă.

Crizele epileptice fără componentă motorie, în raport cu originea și modul lor de manifestare, se împart în *crize generale neconvulsive*, din care fac parte absențele de tipul crizelor minore, prăbușirile atonice, denumite și crize achinetice, precum și crizele minore mioclonice, și în *crize focale*, reprezentate de epilepsia psihomotorie sau temporală.

Absențele sau crizele comițiale se fac cunoscute clinic după vîrsta de 3 ani, nefiind niciodată întîlnite sub vîrsta de 2 ani.

Crizele minore adevărate sînt caracterizate de apariția unei absențe, a suspendării bruște a stării de conștiență cu durată de cîteva secunde, care se poate repeta frecvent de pînă la cîteva zeci de ori pe zi.

În această perioadă scurtă de pierdere a stării de conștiență, copilul are privirea fixă, clipește des din ochi și își întrerupe orice activitate, pe care o reia după depășirea crizei, fără să știe ce i s-a întîmplat.

E.E.G. va pune în evidență prezența bufeurilor de vîrf-undă hipersincrone, generalizate, regulate, în ritm de 3 cicluri pe secundă.

Intelectul copilului este normal, prognosticul crizelor fiind favorabil prin dispariția lor la pubertate.

Scanned with OKEN Scanner

Epilepsia psihomotorie, descrisă şi ca varietate de epilepsie temporală, recunoaşte un grup de manifestări disparate, cu tendinţă de a se repeta, ce constau în principal din apariţia unor tulburări paroxistice de comportare anormală, manifestate prin gesturi şi mişcări stereotipice, incoerenţă în vorbire, absenţa răspunsurilor la întrebări, mers fără destinaţie şi scop etc., suspendarea stării de conştienţă şi amnezia accesului.

Aceşti copii mai pot prezenta halucinaţii auditive, olfactive sau vizuale, tulburări caracteriale şi de comportament şi unele tulburări de somn.

Durata crizelor este mai lungă, putîndu-se prelungi de la cîteva minute la 1/2 oră sau cîteva ore chiar.

Ea poate să apară ca o manifestare în cadrul unei tumori cerebrale sau ca o sechelă glială după un traumatism obstetrical.

Examenul E.E.G. adeseori relevă în focarul temporal, prezenţa undelor lente focalizate sau difuze, cu predominenţă temporală uni sau bilateral.

Crizele viscerale de tip abdominal, respirator sau sub forma unor migrene stereotipe pot avea o origine temporală, fără a putea fi încadrate cu certitudine în rîndul manifestărilor de acest ordin.

Cel mai ades apar crizele abdominale, manifestîndu-se prin dureri abdominale cu debut brutal, anticipate de o cefalee mai mult sau mai puţin intensă şi însoţite de paloare, tahicardie, anxietate, urmate adeseori de vărsături care anunţă sfîrşitul crizei.

Pot fi declanşate şi agravate de stările emoţionale.

Examenele E.E.G. evidenţiază adeseori prezenţa bufeurilor de unde lente paroxistice difuze, uneori cu predominenţă temporală.

Unele aspecte etiologice. Originea convulsiilor la copil trebuie privită atît prin prisma vîrstei lui cît şi a semnificaţiilor pe care aceste manifestări le pot prezenta.

Diferenţiindu-le în convulsii ocazionale, convulsii simptomatice şi crize propriu-zise ale unei epilepsii cronice, fiecare din ele au o origine particulară, putînd fi funcţionale sau lezionale.

Convulsiile nou-născutului şi ale sugarului mic sînt de cele mai multe ori lezionale şi mai rareori funcţionale, consecutive traumatismului obstetrical şi suferinţei la naştere, unor fetopatii sau malformaţii congenitale, unor chimiodisplazii ereditare şi tulburări metabolice dobîndite, cum sînt hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagneziemia, deficitul înăscut în piridoxină, anoxia leucinoza, sau unor infecţii meningo-cerebrale. În raport cu aceste cauze, severitatea lor decurge pentru cele de origine lezională, din posibilitatea constituirii unor sechele, cauză importantă a unei epilepsii de mai tîrziu.

În perioada de sugar, după primele luni şi pînă la 3—4 ani, *în marea lor majoritate convulsiile* **întîlnite** *sînt ocazionale.*

Pînă în jumătate din cazuri *ele sînt febrile,* **cînd febra** depăşeşte 38,5°C, apreciindu-se că pînă la 5—7% dintre copiii între 6 luni şi 3 ani fac astfel de convulsii.

Într-o proporţie însemnată, de pînă la 24% după unii autori, printre aceşti copii se înregistrează totuşi unele antecedente familiale similare, sau unele anomalii paroxistice ale E.E.G., consemnîndu-se totodată şi riscul crescut al unor recurenţe ulterioare.

Printre cauzele convulsiilor ocazionale mai pot fi întîlnite *hipocalcemia*, ca o manifestare dominantă a tetaniei manifeste din cursul rahitismului carenţial, caracteristică mai ales sugarilor mici alimentaţi cu lapte de vacă, *hipoglicemia* prin diferite cauze, *dezechilibrele hidro-electrolitice* şi mai ales *hiponatriemia, unele intoxicaţii acute* accidentale sau iatrogene, *hipoxia* din cursul stărilor morbide grave.

Convulsiile pot să apară *ca simptom predominent* în cursul meningoencefalitelor acute, a hematomului subdural din cursul hipernatriemiei, al accidentelor meningo-cerebrale, sau al encefalopatiilor acute. Un loc important în etiologia lor îl deţine la aceste vîrste şi edemul cerebral acut.

Edemul cerebral acut este o reacţie nespecifică a creierului la diferite agresiuni, comună sugarului şi copilului mic, care din punct de vedere clinic se manifestă în principal prin hipertermie, convulsii şi alterarea stării de conştienţă, iar anatomo-

Scanned with OKEN Scanner

patologic prin edemul astrocitelor, celule ce dețin rolul de spațiu interstițial al neuronilor.

Cauzele edemului cerebral sînt variate, cel mai ades la aceste vîrste fiind întîlnite infecțiile severe asociate cu tulburări metabolice grave. Prezența edemului cerebral angajează pe de o parte tulburări metabolice severe la nivelul creierului, precum și compresia lui mai mult sau mai puțin accentuată, în raport cu creșterea în volum a astrocitelor, creierul putîndu-și mări volumul său cu pînă la 30%.

Semnele clinice ale edemului cerebral vor fi dominate de simptomatologia sindromului de hipertensiune intracraniană cu care se complică, căreia i se alătură manifestările legate de starea toxică a substanței cerebrale, intricîndu-se și confundîndu-se cu simptomele bolilor determinante, care îi pot masca debutul și pot fi nediferențiate de manifestările din stadiile mai puțin accentuate. Din această cauză edemul cerebral este cel mai ades surprins în forma sa evoluată, cînd pe primul plan se situează starea de comă, convulsiile, hipertermia, tulburările grave ale ritmului respirator, paraliziile unor perechi de nervi cranieni, îndeosebi ale nervilor oculo-motori și optic.

În aceste stadii, edemul papilar este constant întîlnit, pus în evidență prin examenul fundului de ochi

Examenul l.c.r. este normal, putîndu-se înregistra o creștere marcată a glicorahiei.

Examenul E.E.G. pune în evidență întotdeauna suferința cerebrală de aspect global, prezentînd o activitate lentă difuză cu unde delta înalte.

Moartea poate surveni prin stop respirator sau cardiac și convulsii, după cum vindecarea lui fără sechele se poate realiza în cele mai multe din cazuri printr-un tratament energic și precoce aplicat.

Tratamentul edemului cerebral acut vizează, pe lîngă cel al bolii de bază, combaterea manifestărilor proprii privind hipertermia, convulsiile, tulburările respiratorii, precum și descărcarea astrocitelor de conținutul lor hidro-electrolitic foarte crescut. Astfel, se va asigura asistența necesară întreținerii funcțiilor vitale, recurgîndu-se la nevoie la respirația asistată, concomitent cu reechilibrarea tulburărilor eventuale hidro-electrolitice, a acido-bazei și combaterea factorilor infecțioși determinanți. Convulsiile vor fi stăpînite prin administrarea lentă a *diazepamului* i.v., în doză de 2—5 mg de injecție, dacă nu au putut fi stăpînite inițial prin fenobarbital. Hipertermia poate fi combătută prin împachetări, antitermice sau prin administrarea i.v. a alcoolului în soluție 5%, în ser glucozat 5%.

Corticoterapia poate fi de asemenea utilizată, fie prin administrarea *hemisuccina-*

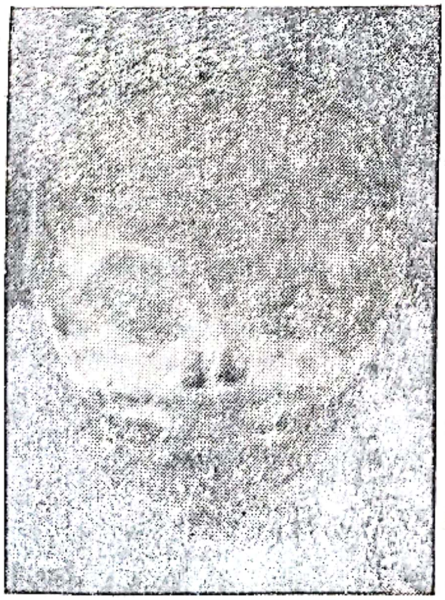


Fig. 9. **Sindrom de hipertensiune intracraniană,** la un sugar cu edem cerebral acut. Apare evidentă lărgirea suturilor, mai ales a celei sagitale, urmare creșterii în volum a substanței cerebrale și revenită la normal după tratamentul corespunzător.

tului de hidrocortizon, fie a *dexametazonei*, în doză de 1—2 mg, repetat la 4—6 ore interval.

Pentru descărcarea astrocitelor se va recurge la administrarea soluţiilor hipertone, cele mai active fiind soluţiile hiperosmolare cu *manitol* sau *uree*, dozele pentru manitol fiind de 0,5—1,5 g/kg corp, administrat dintr-o soluţie de 20%, iar pentru uree de 1—1,5 g/kg corp şi zi. În acelaşi scop mai poate fi folosit şi *glicerolul*, în doză de 2 g/kg corp şi zi. Pot fi asociate în acest scop şi diureticele. Rezultatele vor fi cu atît mai favorabile cu cît tratamentul este mai devreme început şi menţinut pe perioada lui necesară.

Convulsiile recurente *ale sugarului şi copilului mic pot fi secundare unor sechele neurologice*, a căror origine trebuie cercetată în perioadele pre, peri sau post-natală imediată, *sau să însoţească unele anomalii înnăscute* ale sistemului nervos sau unele eredopatii metabolice.

Cauzele determinante ale unor astfel de sechele, ca şi bolile congenitale respective, sînt numeroase, iar manifestările clinice ale acestor epilepsii secundare sînt variate. De cele mai multe ori ele pot să apară sub forma unor crize focalizate, motorii, psihice sau psiho-motorii, de tipul unei epilepsii minore, însoţindu-se frecvent şi de alte manifestări neurologice şi tulburări ale dezvoltării psiho-motorii. Cînd manifestările clinice îmbracă tipul unor crize motorii generalizate trebuieşte bine cunoscut debutul lor, pentru că întotdeauna ele sînt iniţial localizate şi apoi se generalizează.

Uneori convulsiile recurente mai pot să survină după un traumatism cerebral petrecut cu cîtva timp în urmă.

O altă categorie de convulsii recurente sînt caracteristice epilepsiei esenţiale, criptogenetice, care trebuiesc corelate cu informaţiile anamnestice familiale, existînd relaţii strînse de acest ordin. Manifestările formelor esenţiale pot fi foarte variate, îmbrăcînd diferitele tipuri de crize epileptice majore sau minore.

După vîrsta de 3—4 ani, incidenţa convulsiilor ocazionale scade, acestea putînd să apară în cursul unor nefropatii acute, al unor intoxicaţii acute cu diverse substanţe toxice sau medicamentoase, sau al hipertensiunii arteriale, după cum ele mai pot să apară ca un simptom revelator al unor tumori cerebrale, al unui sindrom de hipertensiune intracraniană prin alte cauze, sau să fie întîlnite în cursul sau după un traumatism cerebral.

Formele recurente recunosc aceleaşi cauze şi modalităţi de manifestare întîlnite şi în perioada de sugar sau de copil mic, cu deosebirea că la aceste vîrste crizele unei epilepsii propriu-zise sînt cele care predomină.

Diagnosticul convulsiilor şi al epilepsiei. În stabilirea diagnosticului este implicată nemijlocit precizarea modalităţilor de manifestare clinică, precum şi a cauzelor care le provoacă, apelîndu-se în mod obişnuit la examenele E.E.G. şi a celorlaltor investigaţii necesare precizării cadrului lor etiologic, aceste manifestări trebuind diferenţiate de alte manifestări neurologice apropiate, de tipul mişcărilor atetozice, ticurilor, tremurăturilor, coreiforme etc., dar, mai ales de variatele modalităţi de exprimare clinică a isteriei.

În această diferenţiere un loc deosebit îl deţin şi acele fenomene paroxistice din care fac parte : sincopa şi lipotimia, spasmul hohotului de plîns, migrenele, vertijele paroxistice benigne, terorile nocturne sau somnambulismul.

Sincopa şi lipotimiile sînt manifestări în care are loc pierderea sau atenuarea paroxistică a stării de conştienţă, provocată însă de teamă, durere, micţiune, tuse, senzaţii vizuale neplăcute, oboseală, stări emoţionale şi ortostatism, existînd şi unele condiţii legate de un caracter familial. Sincopa mai poate fi determinată şi de unele stări patologice.

Sincopa şi lipotimia, ca şi spasmul hohotului de plîns, apar ca urmare a unor tulburări de oxigenare cerebrală, iar pierderea stării de conştienţă şi chiar apariţia uneori a unor mişcări clonice se datorează depresiunii secundare a unei populaţii de neuroni centrali, nu unei hiperexcitabilităţi cum se întîmplă în cursul convulsiilor.

Diagnosticul lor se bazează pe existenţa unor prodroame caracteristice ce constau din senzaţia de rău, starea de ameţeală, ţiuitul

Scanned with OKEN Scanner

urechilor, bradicardie și asistolie la compresia globilor oculari (C.G.O.).

Spasmul hohotului de plîns cunoaște mecanisme de producere asemănătoare, constituindu-se ca un accident comun și apropiat sincopei, fără nici o relație cu epilepsia.

El apare în condiții bine definite, ca o stare colerică după un plîns prelungit cînd se poate pierde starea de conștiență, care să se însoțească de o sincopă convulsivantă.

Se recunoaște ca o manifestare caracteristică perioadei de sugar și se poate repeta pînă la vîrsta de 3 ani, cînd dispare spontan.

Migrenele sînt caracterizate de accesele repetate și stereotipe ale unei cefalei, însoțite de grețuri și uneori de vărsături, precedate adeseori de unele manifestări vizuale sau unele parestezii, sau de tulburări motorii și de vorbire în unele forme.

Adeseori aceste tulburări au un caracter familial, în tratamentul lor putîndu-se folosi *fenotiazina*, în doză de 1—2 mg/kg corp și în 24 de ore sau *ergotamina*, 0,1—0,5 mg.

Somnambulismul și terorile nocturne sînt relativ frecvent întîlnite, somnambulismul la copilul mare, pavorul nocturn la toate vîrstele, dar mai ales la preșcolari. Ele nu au nimic comun cu epilepsia și nu necesită vreun tratament.

Vertijele paroxistice benigne sînt accese de instabilitate de scurtă durată însoțite de senzația de rotire și ameteală, fără pierderea însă a stării de conștiență, determinînd copilul să cadă și să devină palid. Ele survin consecutiv unor tulburări vestibulare trecătoare și nu au de asemenea nimic comun cu epilepsia.

Tratamentul convulsiilor și al epilepsiei. Urmărește mai multe obiective încadrate într-o conduită bine precizată.

Solicitînd o atitudine de urgență pentru combaterea imediată a crizelor motorii și apoi îngrijiri de durată pentru prevenirea eventualelor recurențe, sînt totodată necesare și unele măsuri terapeutice de ordin etiologic mai ales în formele cu etiologie definită, formele recurente obligînd și unele măsuri socio-educative.

Tratamentul de urgență al convulsiilor se adresează unor măsuri simple dar sigure, privind: asigurarea unei bune respirații; îndepărtarea riscului asfixiei prin salivă sau conținutul gastric regurgitat și mușcarea limbii; liniștirea familiei; precum și administrarea parenterală a unui medicament anticonvulsivant.

Tratamentul convulsiilor ocazionale prin tulburări metabolice sau din cursul unor boli infecțioase solicită concomitent combaterea deficitelor metabolice existente cu reechilibrarea hidro-electrolitică și a acidozei, a hipertermiei sau hipotermiei și a factorilor infecțioși, edemul cerebral impunînd în plus măsurile corespunzătoare.

Dintre medicamentele anticonvulsivante sînt de preferat diazepamul și fenobarbitalul.

Diazepamul (Valium) are o eficiență mai promptă și poate fi administrat și intravenos în doză de 2—5 mg, putîndu-se repeta la nevoie după 15—20 de minute. Este indicat cu precădere în formele epileptice majore, în stările de rău convulsivant (status grand mal), prezentînd unele inconveniente legate de somnolența și eventual ataxia pe care le poate determina.

Fenobarbitalul se administrează în aceste condiții intramuscular, în doză de 100 pînă la 200 mg, fracționată pe intervalul primei jumătăți de oră, doza medie zilnică fiind pentru sugar de 30—60 mg, între 1—3 ani de 60—100 mg și peste 3 ani de 80—150 mg. Cînd se asociază diazepamului, dozele se reduc la jumătate, deoarece acțiunea lor este cumulativă. Incidentele posibile sînt excitația psihomotorie, somnolența și unele erupții cutanate, iar în doze foarte mari ca și diazepamul accidente chiar mortale, prin inhibiție respiratorie.

În formele de rău convulsiv nestăpînite prin medicația de mai sus se mai poate recurge și la *cloralhidrat*, administrat în clismă în julep gumos, în doză de 0,02—0,05 g/kg corp și zi, sau 0,20 g/an pe vîrstă și zi, fracționat în 3—4 prize, cu atenția cuvenită pentru riscul accidentelor vasomotorii, cardiace și de deprimare a respirației, pe care le poate determina.

Convulsiile din cursul hipocalcemiilor se confirmă prin scăderea calcemiei sub 0,7—0,8 g ‰ și se combat în continuare prin administrarea i.v. de *calciu gluconic 10%*

1 fiolă a 5—10 cc, şi corectarea deficitelor în *vitamina D*.

Convulsiile hipoglicemice se recunosc prin scăderea glicemiei sub 0,60—0,50 g ‰ şi impun administrarea imediată a *serului glucozat 10%*, evitîndu-se apoi pauzele mari între mese, dar mai ales pauza de noapte. Cu aceeaşi grije trebuie cercetate cauzele hipoglicemiei pentru a fi apoi energic combătute.

Convulsiile prin deficitul în piridoxină se corectează odată cu administrarea *vitaminei* B_6, impunîndu-se de asemenea cercetarea cauzelor determinante ale acestor carenţe.

Este mai puţin probabil ca acest deficit să exprime o carenţă exogenă. În aceste condiţii carenţa trebuie căutată printre sugarii alimentaţi exclusiv cu lapte praf.

Nu rareori ea poate fi indusă şi prin unele medicamente cum este H.I.N., sau în situaţii extreme să apară ca o manifestare patologică metabolică înăscută şi să se prezinte ca o afecţiune piridoxino-dependentă.

Manifestările clinice ale carenţei în vitamina B_6, în afara convulsiilor, sînt completate şi de alte tulburări neurologice, de unele tulburări hematologice corespunzătoare unei anemii hipocrome microcitare şi din partea tegumentelor şi mucoaselor, de tipul unei dermatite seboreice.

Convulsiile simptomatice în primele momente obligă folosirea medicaţiei anticonvulsivante necesară stăpînirii imediate a crizelor motorii. Tot atît de grabnic ele impun depistarea bolilor în cauză şi tratamentul lor de bază, apelîndu-se în raport cu caracterul acestor afecţiuni la măsuri medicale, chirurgicale sau medico-chirurgicale. Astfel, meningitele şi encefalitele vor fi supuse condiţiilor de tratament medical caracteristice, hematomul subdural, tumorile cerebrale măsurilor chirurgicale, iar abcesul cerebral unui tratament medico-chirurgical de urgenţă.

Tratamentul epilepsiei recurente are un caracter în general simptomatic, tratamentul cauzal în formele secundare putînd fi abordat, prin mijloace medicale sau chirurgicale, numai în unele afecţiuni ce pot beneficia de aceste avantaje. Obişnuit, în toate cazurile, se recurge la o medicaţie cu acţiune anticonvulsivantă, administrată pe o durată de timp adecvată şi în mod regulat, în doze satisfăcătoare pentru a preveni apariţia unor noi crize epileptice, recurgîndu-se şi la unele măsuri particulare în epilepsiile psihomotorii, în cele de tip mioclonic din cursul formelor minore, în spasmele infantile sau în sindromul Lennox-Gastant. În acelaşi timp tratamentul epilepsiei trebuie adaptat fiecărui caz în parte, evitîndu-se aplicarea acestui tratament în mod sistematic tuturor copiilor care au avut un singur episod convulsivant. Aceşti copii este bine totuşi să fie astfel protejaţi cel puţin în cursul stărilor febrile.

Paralele se va urmări îndepărtarea tuturor factorilor stimulatori ai unor crize motorii epileptice. Din rîndul lor sînt de reţinut: medicaţia sau unele substanţe şi alimente cu acţiune excitantă asupra sistemului nervos central, unii stimuli auditivi, dar mai ales luminoşi, expunerea îndelungată la soare, unele îmbolnăviri intercurente şi cu deosebire stările febrile şi hipertermia.

Se recomandă de numeroşi autori ca la început să se administreze un singur medicament anti-convulsivant. În mod obişnuit se foloseşte *fenobarbitalul*, fiind se pare şi cel mai bine tolerat de către majoritatea bolnavilor. Dozele zilnice folosite pot fi cele medii, de 30—60 mg pentru sugar, între 60—100 mg pentru copilul mic şi de 80—150 mg pentru copiii peste această vîrstă, sau de 150 mg/m² de suprafaţă corporală, numeroase cazuri putînd fi controlate cu doze mult mai mici. Nivelele serice realizate este bine să se păstreze între 10—15 µg/ml, pragurile peste 30 µg/ml situîndu-se, după C. Attal, în zone de supradozare, vinovate de apariţia efectelor secundare.

În formele rezistente se poate asocia *feniloina (Difenilhidantoina, Phenitoinum, Dihydan, Dophenin, Diphedan)*, în doză de 5 mg/kg corp şi pe zi pentru copiii sub 3 ani şi de 2,5 mg/kg corp şi pe zi la cei peste 3 ani, putîndu-se obţine bune rezultate şi cu doze mai mici prin tatonare. Nivelele sanguine eficiente sînt în medie de 15 µg/ml. Ca reacţii secundare sînt citate hiperplazia gingivală, hirsutismul, ataxia acută, somnolenţa, nistagmusul, diplopia, unele erupţii cutanate, iar ca accidente, anemia, lupusul eritematos diseminat indus.

Scanned with OKEN Scanner

În formele majore prevenirea unor noi crize trebuie realizată printr-o posologie utilă în doze cît mai scăzute, care nu întotdeauna pot fi stabilite cu ușurință, tatonarea limitelor lor începînd-se la început pentru fenobarbital și în caz de insucces și pentru fenitoină. Durata tratamentului de întreținere este de 2—4 ani de la ultima criză, întreruperea medicației anti-convulsivante efectuîndu-se prin scăderea treptată a dozelor.

Tratamentul crizelor psihomotorii este adeseori greu de condus. Cînd crizelor psihomotorii le sînt asociate manifestările unei epilepsii majore, fenobarbitalul își găsește o indicație utilă, asociindu-i-se în caz de insucces fenitoina. Asocierea *fenobarbital-primidon* în asemenea situații ar putea fi adeseori activă, cu riscul determinării unei somnolențe uneori severă, pe cînd asocierea *fenitoină-primidon*, după unii autori, ar fi lipsită de asemenea inconveniente. În formele psihomotorii ca atare există însă unele medicamente cu o activitate mai specifică din rîndul cărora sînt citate: *fenurona (fenacemid, fenilacetylamida), Carbamazepine (Tegretol)*, sau *Stazepin, Trinurid, Sultiam, acetazolamida*. Formele severe rezistente la tratamentul medical pot beneficia, o bună parte din ele, de ameliorări însemnate după intervenții chirurgicale.

Sindromul West, sau boala spasmelor în flexie cum mai este denumit, nu răspunde la medicația anti-convulsivantă. Rezultate favorabile, ameliorînd simțitor crizele și anomaliile E.E.G., dar nu întotdeauna și deficitele dezvoltării psihice, se obțin prin administrarea în doze mari de 15 U/kg corp și pe zi și în cure cu durată de 3 săptămîni a A.C.T.H.-ului retard *(Synactene)*, repetîndu-se în caz de recăderi. *Nitrazepamul (mogadon)* poate avea uneori o acțiune net favorabilă asupra crizelor propriu-zise nu și asupra anomaliilor electrice.

Sindromul Lennox-Gastaut prezintă cele mai mari dificultăți de tratament, medicația anti-convulsivantă obișnuită fiind ineficientă față de mioclonii. De cele mai multe ori se obișnuiesc asocieri multiple, existînd un risc crescut al supradozărilor.

Măsurile socio-educative se adresează în principal modului de viață al acestor copii bolnavi. În marea lor majoritate acești bolnavi trebuie și pot să ducă o viață cît mai aproape de normal, îndepărtîndu-se pe cît posibil atmosfera de anxietate din mediul său. Ei trebuie să-și urmeze procesul normal de instruire și să desfășoare activități fizice și sportive variate. Înotul, mersul cu bicicleta, ascensiunile, mersul în echilibru, urcările pe frînghie, scări etc. pot prezenta adevărate riscuri pentru cei cu manifestări ce nu sînt bine controlate, sau nu-și primesc în mod regulat tratamentul protector. Aspecte deosebite le ridică de obicei acei copii cu epilepsie secundară sau asociată unei patologii complexe neuropsihice, măsurile socio-educative fiind dominate de particularitățile și gradul afectării dezvoltării psiho-intelectuale și a dezvoltării și invalidităților neuromotorii.

COMELE

Prin comă se înțelege acea stare extrem de gravă a copilului, ce poate fi determinată de numeroase cauze, caracterizată în principal de pierderea mai mult sau mai puțin completă și de durată a stării de conștiență, precum și a altor funcții de relație, păstrîndu-se încă mai puțin alterate funcțiile vieții vegetative.

Comele reprezintă astfel o mare urgență ce implică într-un timp foarte scurt recunoașterea lor și a intensității sub care este afectată starea de vigilență a organismului, a cauzelor ce le-ar fi putut determina, precum și aplicarea unor măsuri terapeutice de întreținere a vieții și de scoatere imediată, pe cît posibil, a copilului din această stare.

Starea de conștiență și funcțiile de relație pînă la pierderea lor completă pot fi alterate în mod diferit, intensitatea afectării lor fiind în concordanță cu diminuarea și dispariția reactivității organismului și a mijloacelor lui de adaptare la unii stimuli exteriori, folosiți obișnuit pentru recunoașterea stărilor comatoase și aprecierea profunzimii lor.

Desfășurarea activității cerebrale este condiționată de integritatea structurală a neuronilor substanței cerebrale și de modul cum aceștia își pot exercita rolul lor, în strînsă

Scanned with OKEN Scanner

dependenţă cu activitatea sistemelor lor enzimatice intracelulare, a astrocitelor, ca spaţiu interstiţial, şi aportul permanent în substanţe nutritive şi oxigen. Astfel, funcţia neuronilor este strîns legată de energia eliberată, necesară desfăşurării adecvate a proceselor de excitaţie şi inhibiţie, de memorizare, de coordonare a funcţiilor de relaţie şi adaptare a reactivităţii organismului faţă de stimulii diverşi prin care se exercită şi se păstrează în condiţii corespunzătoare funcţia de vigilenţă, de control asupra funcţiilor vieţii vegetative etc.

Numeroase cauze pot interveni în determinarea unor perturbări importante privind desfăşurarea normală a activităţii cerebrale angajînd tulburări ale funcţiilor vieţii de relaţie şi respectiv asupra capacităţii sistemului nervos central privind păstrarea vigilenţei sale faţă de acţiunea lor agresivă şi foarte severă.

În raport cu acţiunea acestor factori, sistemul nervos central îşi exercită vigilenţa sa prin intermediul funcţiilor de relaţie, care pot fi apreciate concomitent cu modalităţile de răspuns şi de adaptarea lor faţă de stimulii externi şi respectiv de tulburarea stării de conştienţă.

Perturbările importante petrecute în sistemul de alarmă şi de supraveghere a acestor activităţi sînt reproduse clinic prin intensitatea reducerii reactivităţii faţă de stimulii externi, precum şi a modalităţilor de adaptare ale reacţiilor respective. Din acest punct de vedre, tulburarea stării de vigilenţă poate fi exprimată în mod variat, de la o stare intermediară în care conştienţa este parţial modificată, bolnavul reuşind cu întîrziere să răspundă imprecis la unii stimuli complecşi pînă la comă, la rîndul ei mai puţin sau foarte profundă.

Prima etapă este definită obişnuit ca *stare de obnubilare*, cînd copilul poate exercita cu dificultate o anumită activitate şi să dea un răspuns voluntar simplu verbal sau motor, nu întotdeauna însă cu o precizie suficientă la unii stimuli mai complecşi. Obnubilarea se înscrie ca o primă etapă de tulburare a stării de conştienţă, premergătoarea comei, cînd reacţiile de adaptare faţă de stimulii externi încep să diminueze, ca urmare a modificărilor survenite asupra proceselor de integrare corticală a percepţiei, în cursul comei aceste procese fiind total compromise.

Explorarea capacităţii perceptive se poate realiza prin unele teste cu ajutorul cărora se apreciază calitatea răspunsului la unii stimuli mai complecşi privind executarea unor mişcări comandate, de a deschide sau închide ochii, de a arăta unele părţi ale corpului, de a efectua unele calcule mintale simple şi o numărătoare, sau de a da unele răspunsuri legate de identitatea şi capacitatea orientării în spaţiu şi timp a copilului.

În cursul stărilor de obnubilare, răspunsurile sînt date de bolnav cu întîrziere. Ele sînt coerente dar nu întotdeauna precise, elaborîndu-se adesori cu destulă dificultate.

Primul stadiu al comei îl constituie, după mulţi autori, însă *stupoarea*, apreciată de către alţii ca o stare de precomă, deoarece în acest stadiu capacitatea perceptivă se mai păstrează încă, deşi ea este foarte mult compromisă. Copilul poate fi prezent pentru perioade foarte scurte de timp şi să răspundă la unii stimuli foarte simpli, reacţiile lui putînd fi elaborate prin răspunsuri verbale şi gesturi de a se apăra, sau simple, prin întoarcerea capului, deschiderea ochilor. Perioadele de stupoare pot alterna cu perioade de delir, corespunzătoare unor stări confuzionale mintale şi de excitaţie motorie.

În cursul acestui stadiu sînt păstrate încă reactivitatea nespecifică şi cea dureroasă, ale căror mecanisme fundamentale îşi au sediul subcortical.

Explorarea reactivităţii nespecifice se poate realiza prin elaborarea unor stimuli auditivi mai puternici faţă de care copilul îşi deschide ochii şi îşi întoarce privirea etc., reactivitatea la durere cercetîndu-se prin excitaţii cu ajutorul cărora să se poată aprecia un răspuns manifestat prin reacţii de ţipăt sau plîns şi de retracţie a membrelor, grimase, sau alte gesturi caracteristice.

Coma uşoară şi moderată urmează stuporii. Copilul în acest stadiu şi-a pierdut complet starea de conştienţă, posibilităţile lui perceptive fiind complet compromise. El nu se mai poate trezi decît în condiţii deosebite şi cu mare dificultate la stimulii dureroşi, schiţînd mai degrabă o oarecare reacţie de apă-

Scanned with OKEN Scanner

rare față de aceștia prin mimică sau retracția membrelor cercetate. Se mai păstrează încă reflexul de triplă apărare.

În acest stadiu se modifică și reactivitatea vegetativă prin apariția modificărilor ritmului respirator și cardiac, sau al celor vasomotorii la unii stimuli dureroși.

Coma profundă, denumită și *coma carus*, este o formă evoluată, în cursul căreia stimulii dureroși nu mai determină nici un răspuns motor. Aceștia pot să determine unele mișcări de extensie și pronație a brațelor, realizînd o postură de tip decerebrat.

Ultimul stadiu al comei este caracterizat de tulburările cele mai grave ale activității cerebrale, cînd de fapt sistemul nervos central și-a pierdut toate funcțiile sale, păstrîndu-se uneori unele din reflexele spinale. Copilul este flasc și apneic, ventilația artificială instituită mai putînd menține încă o activitate circulatorie, chiar și după moartea cerebrală.

Moartea creierului poate fi apreciată, după P. R. Huttenlocher, pe baza dispariției complete a funcțiilor cerebrale, a reflexului pupilar, a eforturilor respiratorii spontane, precum și ale tuturor reflexelor locale spinale, în absența completă la examenul E.E.G., cu cel puțin 24 de ore în urmă, a oricărei activități electrice cerebrale, în afara inhibiției funcțiilor cerebrale secundară hipotermiei sau unor intoxicații medicamentoase.

Numai în aceste condiții poate fi justificată întreruperea oricărui efort de resuscitare a activității nervoase superioare.

Etiologia comelor. Cauzele care pot determina la copil o comă sînt destul de numeroase, fără să se prezinte fiecare dintre ele cu o aceeași frecvență. În raport cu originea lor, comele pot fi grupate în come toxice, infecțioase, metabolice, neurologice și traumatice.

Comele toxice, relativ frecvent întîlnite în cursul copilăriei, pot fi determinate de intoxicațiile cu pesticide, oxid de carbon, sau unele substanțe medicamentoase.

Nu este rar întîlnită nici coma prin intoxicația acută cu alcool.

Din rîndul substanțelor medicamentoase, cele mai frecvente intoxicații sînt în ordine cele prin barbiturice, tranchilizante, neuroleptice, antidepresoare, acid acetilsalicilic, teofilină etc.

De cele mai multe ori aceste intoxicații sînt accidentale, medicamentele, respective ajungînd cu ușurință la îndemîna copilului din neglijența modului lor de păstrare în familie.

Uneori, în perioada școlară, aceste intoxicații pot avea și un caracter voluntar.

Cunoașterea folosirii unor asemenea medicamente de către unii membri din familie sau chiar de către copil, în condițiile unor afecțiuni ce necesită o astfel de medicație, sau a unor stări anterioare depresive ce au determinat recurgerea la acest gest, deține o deosebită importanță pentru precizarea imediată a cadrului etiologic al comelor respective și a măsurilor de ordin terapeutic.

Natura lor mai poate fi precizată și prin unele dozări biochimice a oxicarbonemiei, salicilemiei, alcoolemiei, barbitemiei sau cercetarea acestor substanțe în urină.

Comele metabolice nu sînt chiar atît de rare la copil. Ele pot fi întîlnite în cursul evoluției nefavorabile a unor stări patologice foarte grave, după cum, în unele condiții particulare, instituirea unei stări comatoase poate fi manifestarea revelatoare a unei boli metabolice necunoscute, așa cum se întîmplă adeseori în cursul diabetului zaharat la copil, cînd coma diabetică este declanșată de unele stări infecțioase intercurente.

Din rîndul comelor metabolice fac parte cele întîlnite în cursul unor boli grave renale sau hepatice, comele respective apărînd de cele mai multe ori pe fondul unei patologii din partea acestor organe, ce poate fi recunoscut din datele anamnestice, manifestările clinice însoțitoare și investigațiile de laborator ce trebuiesc efectuate imediat.

Printre comele metabolice, caracteristică sugarului se situează și coma din cursul toxicozei, ale cărei manifestări clinice și modificări fiziopatologice și biologice sînt ușor de recunoscut.

Din rîndul comelor metabolice probleme mai deosebite le ridică și cele apărute în cursul diabetului zaharat, pe de o parte datorită dificultăților de precizare imediată a originei lor, iar pe de altă parte tipurilor de tulburări metabolice sub care se pot manifesta. Nu

Scanned with OKEN Scanner

rareori diabetul zaharat la copil relativ bine compensat, aşa cum s-a mai arătat, se face cunoscut clinic în mod dramatic prin instituirea comei, în cursul unor infecţii intercurente ce pot declanşa aceste tulburări grave. Totodată tipurile întîlnite pot fi de comă acidocetozică, hiperosmolară sau insulinică.

Coma acido-cetozină este forma cea mai frecventă, marcînd adeseori debutul clinic al diabetului, sau să apară ca un accident secundar unei infecţii, unui traumatism sau unor tulburări de ordin afectiv, precum şi consecutiv unor greşeli terapeutice şi dietetice. Din punct de vedere clinic şi biologic sînt prezente : tulburările de ordin respirator, caracterizate îndeosebi de respiraţia de tip Kussmaul ; semnele unei deshidratări intense şi ale colapsului vascular ; halena acetonemică ; glicemia mult crescută ; scăderea valorilor rezervei alcaline, a *p*H plasmatic şi potasemiei ; glicozuria şi cetonuria foarte crescute, pe fondul unei oligo-anurii.

Coma hiperosmolară, mult mai rară în copilărie, apare în condiţiile unor tulburări grave ale reglării osmolare, datorită unor praguri foarte înalte ale glicemiei şi glicozuriei. Creşterea osmolarităţii plasmatice se recunoaşte prin valorile foarte crescute ale glicemiei în absenţa acido-cetozei, a glicozuriei şi a pierderilor însemnate ale K.

Coma insulinică poate fi mai frecvent întîlnită în cursul tratamentului insulinic al diabetului şi chiar al comei hiperglicemice prin administrarea ei în exces, îmbrăcînd caracterul unei come hipoglicemice.

Coma hipoglicemică mai poate să apară şi în condiţiile altor circumstanţe, îmbrăcînd unele caractere particulare în perioada neonatală (vezi vol. I).

Palorea, hipotermia, transpiraţiile reci, hipotonia musculară cu abolirea reflexelor, apariţia uneori a convulsiilor, modificările electroencefalografice prin dispariţia ritmului *alfa*, apariţia unui ritm *delta* hipersincron şi disritmia majoră, ca şi scăderile glicemiei sub 0,50g ‰ sînt manifestările caracteristice ale hipoglicemiilor, indiferent de cauza lor.

Comele neurologice recunosc o multitudine de cauze. Frecvent ele pot să apară pentru o scurtă perioadă de timp ca o formă postepileptică.

Meningitele purulente, cel mai ades cea pneumococică, meningita tuberculoasă de obicei în ultima perioadă a evoluţiei ei, encefalitele, abcesul cerebral, tromboflebitele cerebrale sînt afecţiuni în cursul cărora coma poate surveni cu destulă uşurinţă.

Edemul cerebral acut din cursul diferitelor stări patologice sau consecutiv unor grave tulburări metabolice, poate de asemenea evolua rapid sub forma unei come profunde.

Uneori şi tumorile cerebrale pot fi revelate de manifestările unei come.

Tabloul clinic al acestor come, pe lîngă semnele ei proprii se va însoţi şi de manifestările sindromului de hipertensiune intracraniană, precum şi de simptomatologia diferenţiată a fiecăreia dintre cauzele determinante.

Comele traumatice recunosc ca accidente comoţiile şi hemoragiile meningo-cerebrale, hematoamele subdural şi extradural, hemoragiile meningeale, cerebrale şi meningo-cerebrale putînd fi determinate şi de alte cauze decît traumatismul.

Recunoaşterea cauzelor unei come se înscrie cu aceeaşi urgenţă cu care trebuie definită însăşi starea de comă, apelîndu-se în sprijinul diagnosticului etiologic la toate datele ce pot fi culese din informaţiile anamnestice, manifestările clinice şi investigaţiile de laborator.

În mod obligatoriu şi în raport cu factorii cauzali incriminaţi se vor efectua : examenul radiografic al craniului, examenul fundului de ochi, puncţia lombară, determinarea glicemiei, a ureei sanguine, ionogramei şi rezervei alcaline, pe lîngă dozările de substanţe toxice amintite, în condiţiile suspicionării unor come de origine toxică.

Diagnosticul propriu-zis al unei come implică, pe lîngă stabilirea cauzei ei, şi precizarea stadialităţii formei evolutive sub care se prezintă, folosind în acest sens criteriile amintite.

De o mare urgenţă se constituie cunoaşterea modalităţilor sub care se desfăşoară funcţiile vitale şi în ce măsură evoluţia nefavorabilă a acestor stări foarte grave ar

Scanned with OKEN Scanner

putea influența funcțiile vieții vegetative, respectiv activitatea respiratorie, circulatorie și a termoreglării.

Măsurile terapeutice de urgență. Atitudinea în fața unei come solicită aplicarea unor măsuri prompte de ordin general prin care să se asigure : desfășurarea adecvată a funcțiilor vitale prin păstrarea unui echilibru respirator, circulator, al termoreglării și combaterea unor complicații posibile ca insuficiența cardiacă, anoxia, sincopa respiratorie, convulsiile, hipo sau hipertermia ; reechilibrarea tulburărilor metabolice și fiziopatologice privind echilibrul hidro-electrolitic și al acido-bazei cu supravegherea funcțiilor excretorii în vederea menținerii în condiții corespunzătoare a homeostaziei ; administrarea unui aport nutritiv minim necesar, prin gastrocliză sau perfuzie ; combaterea sau prevenirea riscurilor unor infecții cu protejarea tegumentelor, mucoaselor și a corneii.

Acestor măsuri cu caracter general li se alătură cele prin care se vor combate în mod energic factorii determinanți, apelîndu-se la mijloacele terapeutice particulare fiecărei cauze în parte.

Copilul în comă va trebui supravegheat continuu, urmărindu-se temperatura sa, pulsul, tensiunea arterială, activitatea cardiacă, modul de desfășurare a activității respiratorii și renale, a circulației periferice și a manifestărilor neurologice.

Se va avea în vedere că în orice stare comatoasă, indiferent de cauzele ei, au loc tulburări funcționale foarte importante, afectînd în primul rînd activitatea respiratorie, cea cardio-circulatorie și renală.

Astfel, prin afectarea activității centrilor respiratori respirația devine superficială, bradipneică, aceste manifestări putîndu-se modifica în mod impresionant în condițiile prezenței unui edem cerebral, sau cînd prin evoluția nefavorabilă a comei sînt angajate funcțiile vegetative. Concomitent cu aceste tulburări se poate institui o bronhoplegie mai mult sau mai puțin intensă, însoțită adeseori de o hipersecreție bronșică, factori importanți obstructivi ai căilor respiratorii, care impun măsuri terapeutice adecvate de eliberare a lor permanentă.

Tulburările cardio-circulatorii se pot face vinovate de apariția unei insuficiențe cardiace sau a unui colaps hipovolemic determinat de deshidratarea copilului, consecutivă pierderilor hidro-electrolitice, imposibilității asigurării unui aport pe cale orală, hipoxiei și vasoplegiei.

Paralel cu aceste tulburări se constituie și o insuficiență renală funcțională, care alături de celelalte modificări patologice impun o aceeași supraveghere atentă.

ÎNAPOIEREA MINTALĂ

Înapoierea mintală este termenul folosit pentru a evidenția sau a defini o insuficiență, respectiv un deficit al dezvoltării inteligenței, deficit denumit și debilitate sau întîrziere mintală.

Înapoierea mintală reprezintă poate cel mai important handicap al copilului prin problemele pe care le ridică, atît formele mai puțin severe cît și cele foarte grave, din punct de vedere medical, educativ, instructiv sau social.

Însemnătatea acestei patologii derivă și din incidența cu care se confruntă și o raportează diferiți autori. Astfel, după J. B. Bartham, prevalența ei este estimată pînă la 3% în rîndul unei populații în diferite etape de viață, incidența cea mai mare, pînă la 10—14% chiar, întîlnindu-se printre copiii de vîrstă școlară, cu predominență relativă, în medie de 55% la băieți, datorată în parte probabil și unor factori biologici. Același autor apreciază că numărul deficienților mintali se ridică în S.U.A. la cifra de 6 milioane. Și alte statistici evidențiază în diferite alte țări ale lumii o incidență asemănătoare.

În cele mai multe din cazuri, înapoierea mintală nu se însoțește de alte anomalii fizice manifeste, fiind considerate ca o formă pură, după cum unele din ele, pînă la 25%, se pot asocia într-o proporție însemnată unor defecte senzoriale, patologiei legate de întîrzierea dezvoltării sistemului nervos central, altor tulburări psihice, endocrine sau chiar cu o întîrziere a dezvoltării somatice și în raport cu factorii cauzali înăscuți, și

Scanned with OKEN Scanner

unor malformaţii sau anomalii morfologice sau/şi unor tulburări grave metabolice.

Factorii care pot interveni în determinarea întîrzierii, opririi sau regresului dezvoltării mintale sînt numeroşi, dar în cele mai multe din cazuri ei rămîn obscuri. Dacă pentru formele care se asociază sau însoţesc alte manifestări organice sau tulburări metabolice cauzele întîrzierii mintale pot avea o aceeaşi origine, sau deficitul respectiv să apară drept consecinţa tulburărilor respective, în formele lipsite de asemenea manifestări, recunoaşterea factorilor lor determinanţi este dificilă, rămînînd cel mai ades necunoscuţi.

În etiologia formelor aşa-zise pure un rol deosebit l-ar deţine anoxia din perioada perinatală. Suferinţa fetală şi la naştere ar fi întîlnite astfel în peste 1/3 din cazuri, Thieffry subliniind că numai 21% dintre aceşti copii au fost reanimaţi la naştere. Traumatismul obstretical chimic şi mecanic, alături de toxemia gravidică şi îndeosebi de diabetul zaharat matern se mai pot face vinovate şi de alte sechele sau deficite psihomotorii, forme în care manifestărilor proprii encefalopatiei cronice li se poate asocia şi un anumit grad de întîrziere a dezvoltării mintale. În această ordine poate fi înscris şi icterul nuclear de diverse cauze.

Prematuritatea, hipoglicemiile tranzitorii, precum şi întreaga patologie din perioada perinatală capabilă să determine disfuncţii grave respiratorii pot fi cauze importante ale întîrzierii dezvoltării mintale.

Carenţele proteice marcate din cursul ultimelor luni de sarcină sau din primele luni după naştere, din perioada sintezelor moleculare ar putea de asemenea să se recunoască printre factorii hotărîtori în determinarea acestor forme pure, dovadă fiind deficitele mintale descoperite într-o proporţie semnificativă în rîndul malnutriţilor intrauterin sau al sugarilor cu distrofie gravă instituită foarte devreme.

Suprimarea din alimentaţia sugarului mic a lactozei ar putea să deţină un rol asemănător, cunoscîndu-se calitatea şi importanţa galactozei, monozaharidul component al acestui zahăr ideal al sugarului, ce intră în structura galacto-cerebrozidelor sistemului nervos central.

Carenţele şi frustările afective din această perioadă de vîrstă mică, alături de alţi factori psiho-sociali pot determina, pe lîngă tulburările de ordin comportamental şi o influenţă nefavorabilă asupra dezvoltării mintale, imprimîndu-i un anumit grad de întîrziere, recunoscut cel mai ades în perioada şcolară sau la pubertate.

Printre factorii post-natali ce pot determina o întîrziere a dezvoltării mintale, asociată de obicei şi altor manifestări neuropsihice, se mai înscriu meningitele septice, meningo-encefalitele cu etiologie diversă, unele intoxicaţii cu deosebire cea alcoolică, traumatismul cerebral şi accidentele vasculare, convulsiile, dar mai ales cele febrile, epilepsia, de fapt toţi factorii care se pot răsfrînge asupra dezvoltării sistemului nervos central, din rîndul lor mai făcînd parte carenţele nutritive sau factorii socio-culturali şi emoţionali amintiţi.

După L. Cytryn şi R. S. Lourie, 20—25% dintre copiii cu întîrziere mintală au şi epilepsie.

Un rol important îl deţin factorii prenatali. Ei pot recunoaşte fie o origine genetică prin aberaţii cromozomiale, cum este spre exemplu trisomia 21, sau prin anomalii genetice transmise fără aberaţie cromozomială, aşa cum este fenilcetonuria, fie un grup de factori variaţi, infecţioşi, toxici, medicamentoşi, fizici etc., din perioada embriogenezei sau cea fetală precoce. Astfel, înapoierea mintală în unele cazuri este determinată genetic de către o anomalie cromozomială, o mutaţie genică sau poligenic, iar în alte cazuri mezologic prin leziunile cerebrale consecutive a numeroşi factori.

Aberaţiile cromozomiale, a căror incidenţă variază în general între 0,5—1 la 100 nou-născuţi, se înscriu ca cele mai frecvente sub forma unor anomalii gonozomiale, sau ca dezordini autozomale, mult mai rare. Apărînd prin deficit sau exces de material genetic, intensitatea gravităţii înapoierii mintale se întîlneşte, în raport cu datele actuale din literatură, într-un grad mult mai intens în cazurile de purtători ai unui cromozom suplimentar. El apare astfel mult mai sever în rîndul formelor cu aberaţii autozomale, cu toate că incidenţa lor este mai mică

Scanned with OKEN Scanner

exceptînd sindromul Down, și mai moderat în cele cromozomiale legate de sex.

Printre aberațiile cromozomiale determinate de anomaliile autozomale și însoțite de un deficit important al dezvoltării mintale se situează sindromul Down, sindromul țipătului de pisică, aberație a cromozomului 5, trisomiile 13, 18, 22 etc., cel mai bine studiat și cel mai frecvent întîlnit fiind sindromul Down. Ar mai putea fi citate deleția brațului scurt al cromozomului 4, care se însoțește de o înapoiere mintală severă, sau trisomia pentru brațul scurt al cromozomului 9, însoțit de o înapoiere mintală medie, precum și trisomia 8.

O parte dintre aceste anomalii vor fi descrise în cadrul acestui capitol.

Anomaliile cromozomiale de sex se asociază în cele mai multe din cazuri cu forme moderate de întîrziere mintală, înregistrîndu-se uneori cazuri cu o dezvoltare normală sau chiar cu o inteligență superioară. Astfel cele mai puține anomalii gonozomiale sînt observate cu deficit mintal important, incidența anomaliilor cromatinei sexuale pentru femeile cu deficite mintale fiind de asemenea mică. Totuși, severitatea deficitului mintal la această categorie de aberații cromozomiale este în raport direct cu excesul de cromozomi X la bărbați și femei, acest deficit fiind crescut și în funcție de numărul cromozomilor Y.

Anomaliile gonozomiale însoțite cel mai frecvent de o înapoiere importantă mintală sînt sindroamele Klinefelter și Turner, care vor fi discutate în cadrul capitolului afectat bolilor endocrine.

Înapoierea mintală din cursul eredopatiilor condiționate de o singură genă, de o singură mutație genică, dominantă sau recesivă, autozomală sau legată de sex, poate fi întîlnită în foarte numeroase astfel de boli, cu o frecvență inegală, în raport cu deficitele angajate în sinteza unor enzime, așa cum în mod obișnuit intervin genele recesive, sau în sinteza proteinelor structurale, controlată de către genele dominante. Din rîndul lor un loc important îl dețin bolile metabolice, care vor fi descrise într-un capitol separat, înscriindu-se printre acestea *dezordinile metabolismului acizilor aminați* cum sînt fenilcetonuria, boala Menkes, boala Hartnup, citrulinuria, hiperamonemia, aciduria argininosuccinică, hiperglicinemia idiopatică, histidinemia, distrofia oculo-renală Lowe, hiperprolinemia, tirozinozele etc.

Din rîndul bolilor metabolismului lipidic pot fi citate degenerescențele cerebromaculare din care face parte boala Tay-Sachs, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, leucodistrofia metacromatică, leucodistrofiile progresive etc., după cum din cadrul bolilor metabolismului glucidic mai frecvent întîlnite se înscriu galactozemia și unele tipuri de glicogenoze sau unele hipoglicemii idiopatice.

Mai pot fi enumerate și alte boli metabolice sau endocrine, precum și unele eredopatii sau boli congenitale cu mecanisme patogenice mai puțin definite cum ar fi mucopolizaharidozele, boala Wilson, piridoxinodependența familială, hipoparatiroidismul, pseudoparatiroidismul, hipotireoza congenitală, anomaliile care afectează direct embriogeneza sistemului nervos central sau vasele cerebrale și cutia craniană, afecțiuni descrise într-un capitol anterior.

Nu trebuiesc omise nici embrio sau fetopatiile infecțioase, un loc important deținîndu-l embriopatia rubeolică și sifilisul congenital.

Clasificarea înapoierii mintale. În raport cu gradul deficitului de dezvoltare a inteligenței, înapoierea mintală este eșalonată pe mai multe trepte, folosindu-se drept criteriu coeficientul de inteligență *(Q.I.)*, calculat prin metode psihometrice, care trebuie totuși corelat cu comportamentul copilului și personalitatea lui.

Astfel, după O.M.S., un *Q.I.* între 68—85, sau între 70—84 după A.A.M.D., exprimă un grad al *deficitului mintal la limită*.

O întîrziere mintală ușoară se situează cu un *Q.I.* între 52—67 și respectiv între 55—69, pe cînd *o deficiență moderată* la un *Q.I.* între 36—51 sau respectiv între 40—54.

O înapoiere mintală severă este apreciată în condițiile unui *Q.I.* situat între 20—35 sau respectiv 25—39, în timp ce *deficiența mintală profundă* ar corespunde unui *Q.I.* sub 20 și respectiv între 0—24.

În linii generale, o deficiență mintală profundă se recunoaște în perioada preșcolară

prin scăderea marcată a unor funcţii şi activităţi senzoromotorii, capacitatea lor foarte scăzută obligînd îngrijiri şi ajutor complet în desfăşurarea vieţii copilului.

Unele dintre aceste activităţi se pot dezvolta în perioda de vîrstă şcolară, copilul reacţionînd prin mijloace reduse de autoajutorare.

Deficienţa mintală severă în perioada preşcolară se remarcă de asemenea printr-o limitare importantă a acestor funcţii şi activităţi, copilul prezentînd totuşi un limbaj mult limitat şi uneori o anumită îndemînare, pentru ca la vîrsta şcolară posibilităţile sale de comunicare să se amelioreze într-o oarecare măsură şi să permită astfel aplicarea unor măsuri educative în vederea obţinerii unor deprinderi elementare.

Copilul cu înapoiere mintală moderată, în perioada preşcolară, îşi poate însuşi un sistem de comunicare, dar posibilităţile lui cognitive şi relaţiile sale sociale sînt totuşi foarte sărace. Cu toate acestea el se poate ajuta singur şi să se apere. Mai tîrziu, la vîrsta şcolară, el va putea fi instruit pentru a-şi forma unele deprinderi şi unele relaţii sociale, recunoscîndu-şi totodată locul său în familie.

Înapoierea mintală uşoară nu întotdeauna poate fi recunoscută din perioada de vîrstă preşcolară. De cele mai multe ori aceşti copii, în această etapă, prezintă o dezvoltare relativ normală a posibilităţilor lor de comunicare şi numai o întîrziere minimă senzorio-motorie. Abia în perioada şcolară vor apărea dificultăţile legate de procesul instruirii lor, care se vor accentua spre pubertate.

Înapoierea mintală se poate asocia adeseori şi cu tulburări mai mult sau mai puţin grave ale comportamentului copilului, existînd forme de înapoiere mintală uşoară sau medie fără tulburări comportamentale, denumite şi armonioase, precum şi forme disarmonice în care deficitului mintal i se alătură tulburările de comportament şi de ordin afectiv, legate de înapoierea dezvoltării afective şi a mecanismelor de apărare.

Înapoiaţii armonioşi sînt mai uşor adaptabili şi se supun cu relativă îngăduinţă măsurilor educative, pe cînd disarmonicii sînt agresivi, încăpăţînaţi, se adaptează greu unor situaţii şi sînt instabili în comportamentul social şi al integrării lor sociale, şcolare şi în familie, starea lor fiind şi mai precară în condiţiile asocierii eventuale şi a unor infirmităţi sau malformaţii neurologice şi somatice. Educarea şi adaptarea socio-profesională a copiilor cu înapoiere mintală disarmonică se realizează parţial numai, copiii cu infirmităţi severe impunînd o supraveghere permanentă.

Dacă înapoierii mintale i se alătură şi alte tulburări mintale cum sînt psihozele infantile sau cele maniaco-depresive, atunci posibilităţile cognitive şi comportamentul social al copilului devin mult alterate, îngreunînd şi mai mult procesele lui de adaptare.

Îngrijirea copiilor cu înapoiere mintală comportă măsuri complexe, în raport cu gradul deficitului mintal, tulburările comportamentale şi alte tulburări mintale asociate, factorii determinanţi, tulburările neurologice sau metabolice însoţitoare. Ele se referă la măsuri pedagogice, educative şi medicale, aplicabile, după caz, în familie sau în instituţii specializate, cum sînt dispensarele de igienă mintală pentru externi, sau şcoli şi servicii cu internate medico-pedagogice pentru cei ocrotiţi.

Înapoierea mintală din cursul malnutriţiei. a unor boli metabolice sau asociate cu epilepsia obligă instituirea cît mai precoce a tratamentului lor de bază, pentru a evita evoluţia progresivă a deficienţei mintale, realizîndu-se cel puţin pentru o parte din această categorie de copii şi posibilitatea prevenirii instituirii întîrzierii mintale.

Reducerea incidenţei înapoierii mintale într-un număr însemnat din cazuri poate fi obţinută şi prin măsuri de prevenire şi combatere a hipoxiei fetale şi suferinţei la naştere, asigurîndu-se o asistenţă oportună şi specializată tuturor copiilor cu un asemenea risc.

UNELE BOLI AUTOZOMALE ÎNSOŢITE DE ÎNTÎRZIERE MINTALĂ

Din grupul bolilor autozomale denumite şi aneuploidii autozomice care se însoţesc de un grad marcat de înapoiere mintală fac parte sindromul Down, sindromul Patau, sindromul Edwards şi sindromul „ţipătului de pisică“ („Cri du chat“, sau „Cat Cray“),

Scanned with OKEN Scanner

fără să fie omise, în unele cazuri, unele aberații autozomale cu cariotip uniform și mozaicuri cu linii patologice de același tip, sau unele trisomii parțiale.

Anomaliile cromozomiale pot fi favorizate de numeroși factori, incidența lor globală în care sînt cuprinse atît aberațiile gonozomiale, cele mai frecvente, cît și cele autozomale, fiind estimată printre nou-născuți într-o proporție de 0,5—1%.

Dintre aceste cauze, vîrsta părinților și mai ales a mamei deține un rol important, cei mai mulți dintre acești copii provenind din mame vîrstnice, fără să fie omise nici mamele mult prea tinere.

Un rol asemănător l-ar deține și contraceptivele orale.

Printre factori favorizanți C. Maximilian mai citează și autoanticorpii materni, autoanticorpii tiroidieni fiind găsiți relativ frecvent la mamele tinere ce au născut copii cu sindrom Down.

De asemenea, diabetul zaharat se interferează cu o incidență mai mare în familiile cu copii ce prezintă un sindrom Klinefelter.

Mai sînt incriminate fără a fi probate și unele infecții virale precum și radiațiile ionizante.

Susceptibilitatea constituirii unor anomalii autozomale la om este foarte mare, dar monozomiile autozomale uniforme sînt incompatibile cu viața, acestea fiind cel mai frecvent cauză de avort sau de naștere de fețI morți. Aceleași aspecte se înregistrează cu o frecvență variabilă, între 20—50%, și în rîndul celorlaltor anomalii cromozomiale, parte din trisomiile 13, 18, 21 prezentînd o viabilitate relativă cu sacrificiul unor malformații morfologice și neuropsihice foarte grave.

Sindromul Down. Denumit și trisomia 21 sau mongolism, de preferat a fi folosită denumirea lui clasic cunoscută de sindrom Down, este cea mai frecventă și cea mai bine studiată aneuploidie autozomică.

Incidența lui este estimată la nou-născut în jur de 1 : 700, indiferent de populație sau rasă, cu o ușoară predominență la fete, incidență ce scade apoi cu vîrsta datorită complicațiilor și mortalității crescute cu care se confruntă această categorie de copii, deși media lor de viață a crescut simțitor în ultimul timp consecutiv progreselor terapeutice actuale. Incidența cazurilor printre mamele ce depășesc vîrsta de 45 ani este citată de 1 : 50.

Sindromul Down este determinat de o trisomie 21, cromozomul suplimentar putînd fi cel mai adeseori liber sau translocat, printr-o translocație cel mai frecvent întîlnită între cromozomul 21 și un cromozom din grupa 13—15, sau un cromozom 22 și chiar între doi cromozomi 21, mai ales printre copiii născuți din mame tinere. Se descriu ca tipuri rar întîlnite și forme cu o dublă anomalie cromozomială, citîndu-se ca cea mai frecventă asociația dintre sindromul Down și sindromul Klinefelter.

Cea mai constantă caracteristică a acestui sindrom este înapoierea mintală cu un Q.I. între 45—50, întîlnit în majoritatea cazurilor, căreia i se asociază o întîrziere a dezvoltării somatice și o diversitate de malformații în care predomină modificările particulare tipice ale faciesului. Fața copilului are un aspect mongoloid, cu epicantus, fante palpebrale oblice, strabism și nistagmus uneori, pete Brushfield ale irisului, nas mic cu baza piramidei lui lărgită, obraji rumeni, buze subțiri, gură deschisă, limbă protuzică și adeseori scrotală, dinți inegal dezvoltați și implantați, urechi clăpăuge, brahicefalie, occiput turtit, gît scurt și ceafă lată.

Alături de aceste aspecte caracteristice ale extremității cefalice, copilul cu sindrom Down mai prezintă o întîrziere a dezvoltării neuromotorii, predominată de o hipotonie musculară generalizată, însoțită de dehiscența musculaturii abdominale și hernie ombilicală, precum și de relaxarea exagerată a articulațiilor, care poate angaja anomalii de poziție ale coloanei vertebrale și ale articulațiilor șoldurilor.

Sînt de asemenea constant întîlnite unele anomalii ale tegumentelor mai ales la nivelul palmelor și plantelor, manifestate sub forma unor dermatoglife anormale cu prezența unei linii palmare unice, linia simiană, iar la plante prin existența unei plici situate între degetele I și II. De altfel mîinile acestor copii sînt late, cu degete scurte ce se însoțesc uneori și de clinodactilia degetului V, la nivelul picioarelor

Scanned with OKEN Scanner

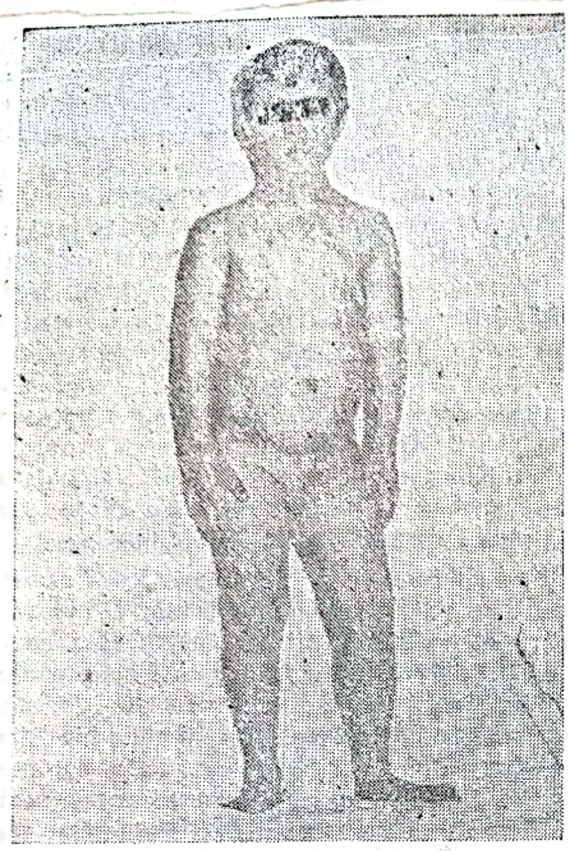


Fig. 10. **Sindrom Langdon-Down.** Se remarcă aspectul mongoloid caracteristic al feţei cu epicantus şi nas mic cu baza lui lărgită gît scurt şi membre scurte.

putîndu-se întîlni o lărgire marcată a spaţiului dintre degetele I şi II. Mai sînt posibile asocierea şi a unor poli sau sindactilii precum şi a piciorului strîmb congenital.

Prezenţa dermatoglifelor anormale este caracteristică, reprezentînd un indicator valoros pentru diagnostic.

În perioada de nou-născut se poate înregistra un icter prelungit, o policitemie şi chiar o reacţie leucemoidă tranzitorie, pe lîngă cea de a treia fontanelă deschisă la naştere.

Ajunşi în perioada de vîrstă şcolară aceşti copii prezintă şi o întîrziere a dezvoltării sexuale, sînt mai scunzi, îndesaţi şi au mîinile cu aspect de lopată.

Sindromului Down i se pot asocia şi alte morfodisplazii, cele mai frecvente fiind cardiopatiile congenitale, întîlnite într-o treime din cazuri şi cu o predominenţă a defectelor septale. Mai rar întîlnite ca malformaţii asociate sînt citate anomaliile renale sau digestive.

Purtătorii acestor anomalii autozomale prezintă o sensibilitate crescută la efectele midriatice ale atropinei instilate, sînt foarte susceptibili şi adeseori sfîrşesc prin complicaţiile cardiace ale cardiopatiilor congenitale asociate sau printr-o leucemie acută, de obicei limfoblastică.

Tratamentul bolii este limitat în general la măsurile educative şi de şcolarizare, condiţionate gradului deficienţei mintale şi capacităţii diferitelor îndemînări ale acestor copii, în vederea deprinderii unei profesiuni, o atitudine terapeutică specifică adresîndu-se eventualelor componente şi complicaţii cardiace din rîndul formelor cu cardiopatii congenitale asociate, sau corectării altor malformaţii însoţitoare. În îngrijirea lor se va ţine seama de riscul crescut al infecţiilor şi de gravitatea complicaţiilor lor.

O deosebită însemnătate trebuie acordată măsurilor profilactice prin acordarea importanţei cuvenite rolului consultului genetic. Sindromul Down deşi nu este o boală familială, riscul apariţiei lui la descendenţi este totuşi dependent de vîrsta mamei, mai ales dacă în familie există un copil purtător al acestei anomalii.

În principiu, riscul de a se naşte un copil cu sindrom Down creşte paralel cu vîrsta mamei, iar naşterea unui copil cu această anomalie creşte riscul recurenţei, cu deosebire dacă mama este şi purtătoare a unei translocaţii, fapt ce impune în aceste situaţii efectuarea de investigaţii citogenetice la părinţi în vederea recomandării unor eventuale sarcini viitoare.

Sindromul Edwards. Raportată iniţial ca o trisomie E sau E_1, această aberaţie cromozomială este de fapt o trisomie a cromozomului 18 şi numai ocazional o translocaţie a cromozomului 18, respectiv o trisomie 18 parţială.

Cunoscută mai degrabă sub denumirea de trisomia 18, urmează ca frecvenţă în ordine după sindromul Down, înregistrîndu-se după diferite statistici cu o incidenţă de 1 caz la 4 000—4 5000 de nou-născuţi şi cu o predominenţă la fete de 3—4 ori mai mare. În apariţia aberaţiei autozomale un

Scanned with OKEN Scanner

rol important îl deține de asemenea vîrsta înaintată a mamei.

Manifestările clinice se fac cunoscute foarte devreme, de la naștere chiar, prin greutatea mică a acestor copii născuți dismaturi, hipertonicitatea lor musculară, țipătul șters și celelalte anomalii faciale și ale conformației capului sau alte anomalii ce li se asociază.

Acești copii prezintă o microcefalie cu micrognație și proeminența occiputului, fante palpebrale mici, microftalmie, opacități corneene, urechi implantate jos, nas efilat și facies gracil. Adeseori se poate asocia cheilopalatoschis-ul. Sternul este scurt, pelvisul mic, iar degetul arătător suprapus peste degetul III. Nu rareori pot fi inserate și alte anomalii ale membrelor de tipul varusului equin, al pelvisului în balansoar, sau al unor agenezii de oase ale extremităților. Frecvent sînt întîlnite hernia ombilicală și cele inghinale, după cum sînt prezente dermatoglifele anormale care arată ca niște linii simple în arc sau ca o dungă în flexie la nivelul degetelor și ca niște linii simple transverse palmare.

Acestor anomalii li se asociază adeseori și alte morfodisplazii. Aproape constant se însoțesc de o cardiopatie congenitală severă și mai rar de unele malformații renale sau digestive.

Copiii cu trisomie 18 prezintă o întîrziere marcată a dezvoltării lor somatice și neuropsihice, precum și o înapoiere mintală importantă.

Durata lor de viață este scurtă, decesul în cele mai multe din cazuri petrecîndu-se în primul an de viață prin afecțiuni respiratorii sau insuficiență cardiacă, complicații frecvente și foarte grave.

Boala este lipsită de un tratament specific, iar prognosticul ei este sever. Ocazional numai unii dintre purtătorii acestei anomalii supraviețuiesc pînă spre perioada de vîrstă școlară.

Sindromul Patau. Denumită și trisomia 13, sau trisomia D și D_1, această aneuploidie autozomică se întîlnește într-o incidență mai mică în raport cu sindroamele Down și Edwards, fiind evaluată de M. Georgăneanu între 1 : 5 000—7 500 de nașteri, iar de către A. Robinson și D. O'Brien de 1 : 45 000 de nașteri, cu o predominență relativă de 60% la fete.

În marea majoritate a cazurilor anomalia se înregistrează ca o trisomie 13, extracromozomul 13 rezultînd din nedisjuncția miotică. Ocazional pot fi întîlnite și unele mozaicuri sau translocații D/D.

Deși translocațiile cu implicarea cromozomului 13 par a fi mai frecvent posibile, numărul de nașteri viabile este totuși mult mai mic, probabil datorită frecvenței mult crescute a avorturilor spontane.

Ca și în celelalte anomalii autozomale, un rol favorizant important îl deține vîrsta înaintată a mamei, riscurile recurenței recunoscînd aspecte asemănătoare cu cele întîlnite în sindromul Down.

Ca și în trisomia 18, cu care se aseamănă foarte mult clinic, primele manifestări pot fi recunoscute de la naștere. Acești copii se nasc dismaturi, au o altă formă a capului, sînt hipotoni, cu o hipotonie mai marcată decît cea întîlnită în trisomia 18 și prezintă multiple malformații.

Craniul acestor copii este mic și se poate însoți și de unele malformații osoase. Constant sînt prezente însă anomaliile cerebrale, de tipul arhiencefaliei. Din această cauză acești copii prezintă o înapoiere mintală severă și o marcată întîrziere a dezvoltării motorii. Fruntea lor este teșită, ochii sînt mici, înregistrîndu-se adeseori hipertelorismul, opacitățile corneene, coloboma sau chiar anoftalmia. Nasul este mare și lat, iar urechile jos implantate și frecvent malformate, asociindu-se constant surditatea. Tot atît de frecvent se întîlnesc cheilopalatoschizisul și micrognația, sau unele anomalii osoase și ale extremităților de tipul sindactiliei, polidactiliei, a degetelor retroflexate sau suprapuse, după cum mai pot fi întîlnite și alte malformații mai ales cardiace, predominînd de obicei defectele septale ventriculare, hemangioamele capilare, malformațiile renale și de căi urinare, criptorhidia la băieți și uterul dublu la fete, hernia ombilicală, dermatoglifele anormale, pliul unic palmar.

Se întîlnesc și unele modificări de ordin hematologic ce constau din prezența și persistența Hb fetale într-o proporție mai mare și în lunile următoare perioadei neo-natale,

Scanned with OKEN Scanner

laringe rudi... și țipătul și expirul lor ... ficările de tonalitate amintite, ... pot asocia și alte morfodisplazii, dermatoglifele anormale și o înapoiere mintală severă.

Acești copii fac frecvent afecțiuni respiratorii cu caracter evolutiv grav.

Afecțiunea este lipsită de un tratament specific, prognosticul și evoluția bolii ca și îngrijirile acordate depinzînd de intensitatea tulburărilor și complicațiilor respiratorii, dificultățile de alimentație a copilului, anomaliile asociate și severitatea deficienței mintale.

...ronului periferic

alți nervi rahidieni se vor forma și plexurile rahidiene din care rezultă nervii periferici ale căror ramuri vor conduce activitatea motorie a diferiților mușchi sau grupe musculare. Din această cauză diverse paralizii de mușchi sau grupe musculare pot fi datorate unor leziuni petrecute la diferite nivele ale nervilor sau plexurilor rahidiene.

Aspecte asemănătoare pot fi întîlnite și în cursul unor boli în care sînt afectați nervii sensibilității, deoarece traiectul lor invers se separă de nervii motori prin diviziunea nervului spinal pentru a pătrunde prin rădăcina posterioară în măduvă. Din această cauză recunoașterea corectă a sediului unor leziuni implică o bună cunoaștere a topografiei rădăcinilor, plexurilor și nervilor periferici motori și senzitivi, existînd unele tabele și diagrame corespunzătoare traiectelor și teritoriilor lor de inervare.

În general, sindroamele periferice pot fi recunoscute clinic printr-un grup de manifestări comune, pe care D. Graveleau le grupează astfel : *paraliziile* sînt intotdeauna flasce, cu hipotonie și uneori fibrilații mus-

precum şi a hemoglobinei embrionare Gower, alături de unele modificări morfologice ale neutrofilelor, care pot avea adeseori unele proieminenţe şi lobulaţii anormale.

Durata de viaţă a acestor copii este de asemenea mult limitată, ei decedînd de obicei în primul sau cel de al doilea an de viaţă prin insuficienţă cardiacă sau infecţii.

Sindromul „ţipătului de pisică". Denumită astfel după caracterul ţipătului acestor copii asemănător mieunatului de pisică, această anomalie genetică interesează cromozomul 5 prin deleţia unei părţi a braţului său scurt printr-un inel de cromozom, a altor fragmente, sau translocaţia lui, fenotipurile întîlnite fiind variate iar riscul recurenţei analog sindromului Down.

Incidenţa anomaliei este mai puţin cunoscută, întîlnindu-se o anumită predominenţă printre fete.

Anomalia poate fi recunoscută din primele zile de viaţă, copiii prezentînd o greutate mică la naştere, microcefalie, facies mongoloid cu hipertelorism, fante palpebrale oblice şi epicantus încreţit, facies lunar, nas în şea, micrognaţie, urechi jos implantate, laringe rudimentar dezvoltat, din care cauză şi ţipătul şi expirul lor se însoţesc de modificările de tonalitate amintite, cărora li se pot asocia şi alte morfodisplazii, dermatoglifele anormale şi o înapoiere mintală severă.

Aceşti copii fac frecvent afecţiuni respiratorii cu caracter evolutiv grav.

Afecţiunea este lipsită de un tratament specific, prognosticul şi evoluţia bolii ca şi îngrijirile acordate depinzînd de intensitatea tulburărilor şi complicaţiilor respiratorii, dificultăţile de alimentaţie a copilului, anomaliile asociate şi severitatea deficienţei mintale.

Bolile neuronului periferic

Descrise şi sub denumirea de sindroame periferice, din rîndul lor face parte acea patologie în rîndul căreia este afectat în principal neuronul periferic, senzitiv sau motor. Este vorba astfel de un grup de boli în care sînt interesaţi în mod direct nervii şi plexurile rahidiene, precum şi nervii cranieni periferici.

Aceste afecţiuni sînt relativ rar întîlnite în cursul copilăriei, importanţa lor decurgînd îndeosebi din varietatea cauzelor ce le pot determina şi a circumstanţelor lor de apariţie.

Totodată patologia nervilor şi plexurilor rahidiene de care de fapt ne vom ocupa în continuare, ridică nu rare ori, pe lîngă aspectele amintite, şi numeroase dificultăţi de ordin semiologic, urmare particularităţilor lor anatomice.

Se ştie că neuronul motor periferic îşi are situat corpul său celular la nivelul anterior al măduvei spinării, după cum axonul său, părăsind măduva prin rădăcina anterioară, se uneşte cu nervul senzitiv corespondent pentru a forma un nerv rahidian. În acelaşi timp prin anastomoze cu alţi nervi rahidieni se vor forma şi plexurile rahidiene din care rezultă nervii periferici ale căror ramuri vor conduce activitatea motorie a diferiţilor muşchi sau grupe musculare. Din această cauză diverse paralizii de muşchi sau grupe musculare pot fi datorate unor leziuni petrecute la diferite nivele ale nervilor sau plexurilor rahidiene.

Aspecte asemănătoare pot fi întîlnite şi în cursul unor boli în care sînt afectaţi nervii sensibilităţii, deoarece traiectul lor invers se separă de nervii motori prin diviziunea nervului spinal pentru a pătrunde prin rădăcina posterioară în măduvă. Din această cauză recunoaşterea corectă a sediului unor leziuni implică o bună cunoaştere a topografiei rădăcinilor, plexurilor şi nervilor periferici motori şi senzitivi, existînd unele tabele şi diagrame corespunzătoare traiectelor şi teritoriilor lor de inervare.

În general, sindroamele periferice pot fi recunoscute clinic printr-un grup de manifestări comune, pe care D. Graveleau le grupează astfel : *paraliziile* sînt întotdeauna flasce, cu hipotonie şi uneori fibrilaţii mus-

Scanned with OKEN Scanner

culare ; *tulburările sensibilității*, manifestate cel mai ades prin hipo și anestezii sau sub alte forme, se diferențiază de tulburările de origine centrală prin topografia lor ; *reflexele corespondente* sînt diminuate sau abolite prin întreruperea arcului reflex ; *examenele electrice de stimulare* arată prezența unor anomalii ce merg pînă la reacții de degenerescență nervoasă caracteristică ; *tulburările sfincteriene* lipsesc, mai puțin dacă neuronul periferic lezat inervează sfincterele, așa cum se întîmplă în sindromul cozii de cal.

În afara acestor caracteristici comune, simptomatologia lor mai poate fi condiționată și de factorii etiologici, prin manifestările caracteristice unor stări infecțioase, din cursul unor intoxicații, carențe vitaminice sau boli metabolice spre exemplu.

Astfel, bolile neuronului periferic pot fi datorate unor numeroase cauze, incidența lor predominînd în raport cu vîrsta copilului și unele circumstanțe favorizante.

Un grup dintre aceste afecțiuni este reprezentat de *malformațiile și anomaliile congenitale* din care fac parte diastematomielia, diplomielia, siringomielia și hidromielia, căruia îi urmează grupul *bolilor degenerative* ale neuronului periferic de origine metabolică corespunzătoare bolilor metabolice ale sistemului nervos din cursul leucodistrofiilor amintite, precum și cele degenerative caracteristice sistemului nervos periferic, cunoscute ca entități mai frecvente sub denumirile de : neuropatie hipertrofică Dejerine-Sottas, amiotrofia spinală infantilă pseudomiopatică sau boala Wohlfart-Kugelberg-Welander, boala sau amiotrofia Charcot-Marie-Tooth, neuropatia radiculară senzitivă Denny-Brown sau acropatia ulceromutilantă, scleroza laterală amiotrofică, boala Fazio-Londe sau paralizia nucleară progresivă etc.

O altă categorie de boli ale neuronului periferic poate avea *o origine infecțioasă sau parainfecțioasă*, cea mai importantă din rîndul acestor afecțiuni constituindu-se boala Heine-Medin sau poliomielita anterioară acută, determinată de către virusul poliomielitic.

Cu o anumită incidență în creștere apar *bolile prin cauze toxice*, medicamentoase sau cu substanțe toxice, cum sînt cloroiodachina conținută în mexoform și enteroviofom, izoniazida, cicloserina, P.A.S., unele antibiotice (cloramfenicolul) și sulfamide, antimalaricele de sinteză, emetina, nitrofurantoina, vincristina, sau D.T.T., taliumul, plumbul, mercurul, arsenicul etc.

Drept cauze determinate ale unor neuropatii periferice mai pot fi incriminate și *unele carențe vitaminice* întîlnite în cursul pelagrei, bolii Beri-Beri, sau al deficitelor în ac. folic, vitamina B_{12}, sau B_6.

Unele *boli sau tulburări metabolice grave*, cum sînt porfiriile acute, diskalemiile, diabetul, stările uremice mai ales din cursul nefropatiilor cronice, tirozinozele, aciduriile argininosuccinice etc., se pot însoți de asemenea de manifestări neurologice periferice.

Un loc însemnat, caracteristic nou-născutului, îl dețin *bolile de origine traumatică*, datorate traumatismului obstetrical și denumite din această cauză paralizii obstetricale, cele mai frecvent întîlnite fiind paraliziile plexului brahial. Această categorie de afecțiuni este descrisă în volumul I, în capitolul nou-născutul patologic. La alte vîrste sînt întîlnite paraliziile și nevralgiile sciaticului.

În foarte rare situații, unele dintre aceste sindroame periferice pot avea și *o origine genetică*, desprinzîndu-se ca entitate clinică de această natură, neuropatia periferică familială descrisă și sub denumirea de paraliziile tronculare recidivante familiale.

În condiții excepționale această patologie mai poate fi determinată și de *unele tumori* de tipul neurinoamelor, neurofibroamelor, sau al nevroamelor plexiforme, exceptînd tumorile posibile din cursul unor facomatoze.

În continuare vor fi descrise unele dintre aceste sindroame periferice mai importante.

SINDROAMELE PERIFERICE DE ORIGINE INFECȚIOASĂ

Locul cel mai important din acest grup de afecțiuni îl deține poliomielita anterioară acută, cunoscută și sub denumirea de boala Heine-Medin sau de poliomielită și paralizie infantilă, boală infecțioasă acută și transmisibilă, determinată de către cele trei tipuri de virusuri poliomielitice.

Scanned with OKEN Scanner

În grupul acestor sindroame de origine infecţioasă mai pot fi cuprinse şi manifestările neurologice periferice consecutive unor infecţii cu alte enterovirusuri cum sînt virusurile coxsackie sau virusurile ECHO, sau paraliziile din cursul infecţiilor cu virusul herpetic, după cum un loc aparte îl deţin şi paraliziile din cursul complicaţiilor toxice nervoase ale difteriei.

Din această categorie mai fac parte şi sindroamele periferice de natură imunoalergică, denumite şi parainfecţioase, citîndu-se neurita brahială, descrisă ca o nevralgie amiotrofică a umărului, sau sub denumirea de sindrom Parsonage-Turner.

Sînt descrise în acest cadru şi unele paralizii periferice prin înţepătură de căpuşe, rar întîlnite în unele părţi ale lumii şi mai ales la fete, consecutive probabil acţiunii toxice a salivei acestor insecte.

Poliomielita anterioară acută (polimielita, paralizia infantilă, boala Heine-Medin). Aşa cum s-a arătat, este o boală infecţioasă acută şi transmisibilă, legată de acţiunea patogenă a virusurilor poliomielitice.

Se caracterizează clinic printr-un sindrom infecţios, predominent digestiv, însoţit de paralizii periferice flasce, invalidante, ce pot interesa diverse grupe musculare, urmate adeseori de atrofii musculare definitive, înregistrîndu-se în perioada acută a bolii şi cazuri foarte grave, mortale, din rîndul formelor bulbare şi bulbo-spinale.

Astăzi, această afecţiune poate fi stăpînită prin măsurile profilactice cu caracter specific, imunizările active cu vaccin antipoliomielitic fiind foarte eficace.

Introducerea vaccinării antipoliomielitice a redus foarte mult incidenţa actuală a bolii, existînd astfel posibilitatea unor premise de eradicare a ei. De altfel, în ţările în care această vaccinare se practică pe o scară largă, cazurile întîlnite sînt sporadice, afectînd de obicei copiii nevaccinaţi. La noi, începînd din anul 1962, vaccinarea este obligatorie, rezultatele foarte bune obţinute permiţîndu-se să afirmăm că epidemiile de poliomielită înregistrate altădată au rămas de domeniul trecutului.

Se descriu trei tipuri imunologice distincte de virusuri capabile să determine boala la om şi anume, *tipul I*, Brumhilde, cu rol predominent în incidenţa acestei boli, *tipul II*, Lansing şi *tipul III*, Leon. Aceste virusuri sînt inoculabile la maimuţă şi cultivabile in vitro pe diferite ţesuturi. Totodată ele sînt rezistente în apă, lapte şi derivatele sale, la frig, în alcool, bromocet şi cloroform, fiind distruse prin căldură, agenţii oxidanţi, clorinarea intensă a apei, razele ultraviolete, sublimat.

Afecţiunea este sezonieră, cu maximum de endemicitate vara şi toamna şi cu predominenţă în regiunile temperate.

Sursa de infecţie este reprezentată de omul bolnav sau purtătorul sănătos de virus, transmiterea putîndu-se realiza prin contact direct aerogen şi fecalorală, sau indirect, prin apa şi alimentele contaminate, uneori şi prin intermediul muştelor.

Poate afecta toate vîrstele, cu o predominenţă marcată însă pentru copiii de vîrstă mică, între 2—4 ani. Poate fi întîlnită şi la sugari, cei născuţi din mame cu imunitate dobîndită prezentînd în primele 3—4 luni o rezistenţă pasivă.

Boala conferă o imunitate specifică şi durabilă, imunitate dobîndită şi în formele fruste sau inaparente.

Contagiozitatea poliomielitei este foarte mare, numărul formelor aparente fiind însă mult mai mic. Riscul cel mai mare de contaminare în cursul unor epidemii, care se extinde ca „pata de ulei", îl prezintă formele fruste şi inaparente.

Poarta de intrare a virusurilor este orofaringele şi tractul digestiv, aceştia multiplicîndu-se în celulele epiteliale ale faringelui, intestinului, precum şi în ţesutul lor limfatic, eliminîndu-se apoi prin fecale, sau răspîndindu-se prin picăturile lui Pflüge. De fapt, contagiozitatea maximă se înregistrează în perioada catarală a bolii din prima săptămînă, bolnavul putînd elimina virusul prin scaune săptămîni şi luni chiar după depăşirea episodului acut.

Poliomielita este considerată ca o meningo-encefalomielită, evoluînd în trei stadii, intestinal, de viremie şi de invazie a sistemului nervos. Leziunile produse sînt situate întotdeauna la nivelul coarnelor anterioare ale măduvei, cu predominenţă la cele ale măduvei lombare, foarte adesea şi la nivelul măduvei cervicale, determinînd paraliziile

Scanned with OKEN Scanner

înalte, sau al altor segmente medulare. Într-o proporție destul de însemnată, mai ales în cursul epidemiilor, între 5—25% după diferiți autori, leziunile produse pot afecta și bulbul, angajînd paralizii ale nervilor cranieni anteriori, sau afectînd grav activitatea respiratorie și circulatorie. Mai pot fi întîlnite și forme predominent encefalitice.

Manifestări și forme clinice mai frecvente. Incubația în poliomielită este de 7 pînă la 14 zile, în medie 10 zile, cu limite extreme între 2 și 35 de zile. Acest stadiu ar corespunde primei perioade, cea intestinală, cînd contaminarea produsă, în numeroase cazuri, poate realiza numai etapa infecției inaparente și să se oprească aici, deoarece paralel cu multiplicarea virusului poliomielitic au loc și răspunsurile imunologice, copiii respectivi beneficiind de efectul unei imunități dobîndite, dar păstrîndu-și și potențialul contaminant pentru o perioadă mai lungă de timp.

În formele aparente, după această etapă, urmează cea a viremiei propriu-zise, care coincide clinic cu perioada prodromală sau preparalitică, cînd manifestările întîlnite îmbracă un caracter nespecific, caracteristic unor stări infecțioase cu febră mare, catar de căi respiratorii și manifestări digestive ce constau din anorexie, vărsături și scaune diareice. Nu rare ori copiii mai mari acuză unele dureri musculare, ale coloanei vertebrale și membrelor, mai mult sau mai puțin intense, cefalee, sau pot prezenta o stare de somnolență sau agitație. La examenul clinic faringele este hiperemic, durerile musculare accentuîndu-se prin manevrele de explorare. Această perioadă poate dura cîteva zile, urmată fiind de o perioadă de latență, cînd manifestările întîlnite se reduc foarte mult, aproape dispărînd, după care îi urmează perioada paralitică, de instalare a paraliziilor.

În unele cazuri, evoluția bolii se poate opri în acest stadiu, forme clinice denumite abortive, după cum se întîlnesc forme în cadrul cărora perioada de invazie poate lipsi sau să se manifeste discret, debutul aparent al bolii fiind semnalat de instalarea paraliziilor. Acestea se instalează brusc fiind anticipate de reapariția febrei și a simptomatologiei nervoase ce constă din cefalee, unele nevralgii, parestezii sau hiperestezii, iritabilitate, dureri musculare, dureri abdominale difuze, tulburări sfincteriene, semne meningeale discrete, cu modificarea lichidului cefalorahidian, care este clar, ușor hipertensiv și prezintă o disociație cito-albuminologică, devenind apoi albumino-citologică.

De asemenea, evoluția bolii se poate opri și în acest stadiu, aceste forme fiind denumite meningeale sau de meningită limfocitară cu lichid clar.

Stadiul paralitic anunțat la cîteva zile după reapariția febrei, ce îmbracă astfel aspectul de „febră în dromader", prin instalarea bruscă a paraliziilor flasce, de obicei dimineața, la rîndul lui cunoaște două etape evolutive. Într-o primă etapă, paraliziile, asimetrice, cu caracter pur, lipsite de tulburări ale sensibilității obiective și însoțite de abolirea reflexelor osteotendinoase, pot prezenta localizări diferite și să îmbrace un caracter extensiv în primele zile, interesînd cel mai ades mușchii de la rădăcina membrelor. Ele pot fi întîlnite însă sub cele mai variate forme, de la tetra, para, di, mono sau hemiplegii, la cele, mai mult sau mai puțin localizate, interesînd, în intensități variabile, grupe sau unii mușchi ai membrelor superioare sau inferioare, ai peretelui abdominal, coloanei vertebrale etc. Aceste paralizii se însoțesc de tulburări vasomotorii, transpirații și de dureri accentuate în timpul mișcărilor, precum și de o atrofie musculară care se instalează repede și în mod constant, bolnavul păstrîndu-și starea de conștiență.

În unele condiții, favorizate de efortul fizic, surmenajul intelectual, expunerea la soare a copilului, unele intervenții chirurgicale, nerespectarea repaosului și nerenunțarea la administrarea injectabilă a medicației în etapele anterioare perioadei paralitice, caracterul extensiv al paraliziilor poate fi foarte accentuat, constituindu-se și riscul invaziei sistemului nervos central.

Formele cele mai severe ce pun în pericol viața copilului sînt cele bulbare, prin afectarea centrilor respiratori și cardiovasculari, precum și formele encefalitice sau cele spinale prin paralizia mușchilor efectori ai respirației.

Scanned with OKEN Scanner

Formele însoţite de afectarea activităţii respiratorii din cursul paraliziilor spinale sînt mult mai frecvente decît cele bulbare propriu-zise.

Riscuri asemănătoare se întîlnesc şi în formele în care sînt afectaţi nervii şi respectiv grupele musculare ale deglutiţiei.

În toate aceste cazuri asistenţa medicală aplicată impune măsuri intensive în unităţi specializate, recurgîndu-se la aparatură de protezare, drenaj postural şi aspiraţie etc.

Stadiul paralitic iniţial este urmat apoi de perioada de retrocedare a paraliziilor, regresiunea lor începînd după 10—14 zile, sau mai tîrziu, de la instalarea lor. Această perioadă poate dura cîteva luni, urmărirea prin examene electromiografice a acestor recuperări prezentînd un interes deosebit pentru perioada următoare a sechelelor, cînd paraliziile definitive, însoţite de atrofii musculare marcate, pe lîngă impotenţele determinate, pot angaja deformări şi tulburări trofice invalidante.

Diagnosticul bolii poate fi uşor susţinut în perioada instalării paraliziilor prin existenţa însăşi a paraliziilor, apărute într-un cadru clinic bine definit, şi modificările caracteristice ale lichidului cefalorahidian, precizarea lui stabilindu-se prin izolarea virusului din materiile fecale şi secreţiile nazofaringiene la început şi creşterea în dinamică a anticorpilor serici.

Pentru evoluţia bolii şi riscul contaminării se impune însă stabilirea lui cît mai devreme, folosind în acest scop mijloacele de investigaţie oferite de informaţiile epidemiologice, manifestările clinice cu caracterul lor evolutiv, alături de modificările lichidului cefalorahidian şi investigaţiile virusologice efectuate în toate formele suspectate.

Tratamentul bolii este nespecific. El obligă izolarea bolnavului în spital pe întreaga perioadă de contagiune, cel puţin 6 săptămîni şi luarea celor mai riguroase măsuri de combatere şi profilaxie în focar, pe lîngă declararea imediată a fiecărui caz.

Repaosul absolut la pat şi evitarea oricărui traumatism, inclusiv injecţiile, sînt primele măsuri ce se impun, alături de regimul igieno-dietetic necesar.

Medicaţia antitermică şi antalgică, vitaminele C şi B_{12}, în doză mare, administrate pe cale orală, compresele calde aplicate în regiunile dureroase pot fi utile în etapa preparalitică.

În formele paralitice, în raport cu întinderea şi sediul paraliziilor, îngrijirile date trebuiesc îndreptate spre asigurarea unor condiţii optime de repaos şi de desfăşurare normală a funcţiilor vitale, recurgîndu-se în raport de particularităţile fiecărui caz la măsurile de protejare amintite.

Odată cu instituirea perioadei de regresiune a paraliziilor, se va putea trece la organizarea unui program de recuperare a lor, folosind metoda Kenny, de împachetări umede calde sau băi calde, precum şi medicamente cu acţiune simpaticolitică şi vasodilatatoare, recurgîndu-se ulterior la gimnastică medicală, masaj, mişcări în băi de apă caldă, sau la tratamente ortopedice şi fizioterapice.

Tratamentul profilactic prin imunizare activă cu vaccin antipoliomielitic este măsura cea mai sigură de prevenire a acestei boli, putîndu-se recurge, la copiii nevaccinaţi şi contacţi, cu efecte favorabile în primele zile de la contact, la gamaglobuline, în doză de 0,3 ml/kg corp greutate.

Sindroame periferice determinate de alte infecţii virale. Şi alte enterovirusuri cum sînt virusurile Coxackie sau ECHO, în anumite condiţii pot determina unele paralizii asemănătoare cu poliomielita, care să apară ca o manifestare însoţitoare altor manifestări caracteristice acestor infecţii, sau numai sub formă de boală paralitică.

Infecţiile determinate de virusurile Coxackie pot fi întîlnite la copil, îmbrăcînd o multitudine de forme de manifestare. Ele pot fi recunoscute drept cauză a unor infecţii acute de căi respiratorii sau pneumopatii acute, după cum, cu aceeaşi frecvenţă, pot determina o enterocolită acută. În acelaşi timp, sub forma unor mici epidemii sau sporadic, se pot face mai bine cunoscute prin herpanginele şi stomatitele veziculoase caracteristice.

La sugar şi nou-născut sînt de temut localizările cardiace, din partea sistemului nervos central şi cele meningeale, cunoscute fiind miocardita interstiţială gravă pe care o poate determina, sau meningoencefalita şi meningita cu lichid clar.

Scanned with OKEN Scanner

Mai rar se întîlnesc manifestările seorase cum ar fi pericardita sau pleurezia, forme sub care totuși aceste infecții se pot face cunoscute la adult sau copilul de vîrstă școlară, vîrste la care pot fi întîlnite și mialgiile epidemice, respectiv pleurodinia epidemică, denumită și boala din Bornholm.

În acest cadru mai trebuie amintită și nefrita interstițială, ca și formele eruptive care se aseamănă foarte mult cu manifestările din cursul infecțiilor cu adenovirusuri.

Sindroamele periferice pe care le pot determina virusurile Coxackie sînt nevritele nervilor cranieni, mai ales paraliziile faciale, poliradiculonevritele și paraliziile de neuron motor periferic, denumite și boală paralitică.

Manifestările clinice ale paraliziilor de neuron motor periferic sînt asemănătoare cu cele întîlnite în cursul poliomielitei, apărînd de asemenea la un interval de timp de la debutul bolii, care de cele mai multe ori se anunță printr-un catar de căi respiratorii și manifestări diareice, însoțindu-se uneori și de herpangina sau stomatita veziculoasă amintite, precum și de semnele unei meningite cu lichid clar. Paraliziile, cu caracter flasc și însoțite de abolirea reflexelor osteotendinoase, afectează însă grupe musculare mai restrînse, regresiunea lor fiind de cele mai multe ori mult mai rapidă.

Diagnosticul lor etiologic se precizează prin izolarea virusului pe culturi de țesuturi sau inoculări la șoarece, din recoltele secrețiilor naso-faringiene, materii fecale sau lichidul cefalorahidian, sau prin teste serologice, urmărite în dinamică.

Tratamentul lor este nespecific, măsurile terapeutice adresîndu-se repaosului la pat, regimului dietetic adecvat, medicației analgezice și antiinflamatorii. Mai sînt recomandate compresele calde și corticoterapia.

Infecțiile cu virusurile ECHO se fac de asemenea cunoscute clinic printr-o mare varietate de manifestări.

Ca și celelalte enterovirusuri, virusurile ECHO cunosc aceeași poartă de intrare, căile digestive și holofaringele, unde, multiplicîndu-se, pot determina o viremie care să afecteze uneori chiar meningele și encefalul.

Infecțiile determinate la copil pot să apară sub forma unor epidemii de colectivitate, sau sporadic, existînd foarte numeroase cazuri și mai ales la adult de forme inaparente, numai de purtători de virusuri.

Cel mai ades aceste infecții se fac cunoscute clinic prin manifestări ale unor cataruri ale căilor respiratorii superioare, sau a unor enterite cu caracter epidemic.

Manifestările neurologice pot fi recunoscute prin meningita cu lichid clar pe care o poate determina sau/și paraliziile de neuron motor periferic.

Paraliziile periferice din cursul acestor infecții se aseamănă foarte mult ca mod de manifestare cu cele întîlnite în cursul poliomielitei. Ele sînt flasce, asimetrice și se însoțesc de abolirea reflexelor osteotendinoase și tendința de atrofiere a mușchilor afectați, regresiunea lor producîndu-se într-un ritm mai rapid. În general grupele musculare interesate sînt mai restrînse, deși s-au descris și forme clinice grave de tip bulbar sau encefalitic.

Diagnosticul etiologic al acestor infecții se precizează prin aceleași mijloace de investigații legate de izolarea virusului prin culturi și inoculare la animal și urmărirea în dinamică a titrului anticorpilor.

Tratamentul lor este asemănător cu cel din cursul infecțiilor cu virus Coxackie.

Infecțiile cu virusul herpetic, ocazional și la copil, pot fi cauză a unor paralizii ascendente, dovedite prin punerea lui în evidență din lichidul cefalorahidian al unora din acești bolnavi. Paraliziile determinate, apărînd în cadrul unui sindrom acut infecțios în care sînt prezente și manifestările unei meningite cu lichid clar, afectează de obicei musculatura membrelor inferioare. Ele îmbracă același caracter flasc, însoțindu-se de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Manifestările întîlnite sînt asemănătoare cu cele din cursul infecțiilor cu entorovirusuri.

Forme mai grave de boală, uneori cu sfîrșit fatal, pot fi întîlnite în infecțiile întîmplătoare cu virus herpetic B al maimuțelor.

Paraliziile din cursul complicațiilor toxice nervoase ale difteriei. Difteria, boală infecțioasă și contagioasă determinată de

Scanned with OKEN Scanner

bacilul difteric, este astăzi o afecţiune foarte rar întîlnită, datorită eficienţei măsurilor profilactice aplicate prin imunizările active efectuate în rîndul populaţiei infantile.

Bacilul difteric, localizîndu-se în mod esenţial la nivelul mucoasei căilor respiratorii superioare, se multiplică la acest nivel, fără să aibe însă capacitatea de a invada în organism. Manifestările şi gravitatea bolii sînt determinate însă de exotoxinele foarte toxice pe care le elaborează îndeosebi tulpinile de b. difteric gravis şi intermedius. Aceste toxine pot produce local procese inflamatorii şi de necroză ale mucoaselor respective, după cum, în formele prelungite şi cele maligne, pătrunzînd în circulaţia generală, pot determina foarte repede leziuni de degenerescenţă a ţesutului miocardului, rinichilor şi sistemului nervos, faţă de care au o afinitate deosebită. Dintre aceste complicaţii cele mai frecvente sînt cele nervoase, afectînd obişnuit nervii cranieni sau cei periferici, sub forma unor paralizii, localizate de obicei la nivelul musculaturii vălului palatin şi a faringelui. Uneori leziunile nervoase se pot prezenta şi sub forma unor polinevrite, ca o manifestare generalizată.

Paraliziile se pot extinde şi la nivelul musculaturii oculare, iar în mod excepţional şi la cea a membrelor inferioare.

Manifestările clinice ale acestor complicaţii nervoase pot să devină aparente încă din primele zile de boală în formele maligne, sau mai tîrziu, după 15—25 de zile, ca manifestări tardive în difteriile comune.

Debutul lor întotdeauna se anunţă prin paralizia vălului palatin, forma şi cea mai frecventă a acestor complicaţii, procesele patologice de demielinizare afectînd nervii glosofaringian şi pneumogastric.

Simptomatologia ei se poate face cunoscută clinic concomitent cu celelalte manifestări ale difteriei, după cum, ca şi în celelalte complicaţii nervoase, să apară după căderea falselor membrane şi amendarea manifestărilor clinice.

Semnele clinice proprii sînt reprezentate de unele tulburări funcţionale ale deglutiţiei şi vorbirii şi constau din refluarea lichidelor pe nas, apariţia vocii nazonate însoţită de unele dificultăţi de vorbire şi respiraţia zgomotoasă mai ales în timpul somnului, la examenul clinic vălul apărînd inert, lipsit de mişcări contractile în cursul provocării reflexului de vărsătură.

Concomitent sau în evoluţie pot să apară şi alte localizări, paraliziile întîlnite cu o frecvenţă mai mică putînd afecta nervii oculomotori comuni, externi şi ciliari, a căror participare se recunoaşte prin apariţia strabismului, a ptozei palpebrale, ambliopiei, micropsiei, dificultăţilor vederii de aproape etc. Nu sînt de neglijat paraliziile posibile ale musculaturii faringelui şi laringelui sau a diafragmului.

Paraliziile musculaturii membrelor, excepţional întîlnite, sînt flasce şi se însoţesc de abolirea reflexelor osteotendinoase, fiind afectaţi mai ales sciaticul popliteu extern sau cubitalul.

Complicaţiile nervoase au în general o evoluţie favorabilă, regresiunea lor petrecîndu-se lent şi fără sechele. Vindecarea lor se face spontan în decurs de cîteva săptămîni.

Tratamentul lor se adresează în primul rînd măsurilor adresate difteriei, apelîndu-se la serul antidifteric, chiar dacă acesta are capacitatea de a neutraliza numai toxina circulantă, anatoxina diftерică şi medicaţia antimicrobiană. Concomitent, în formele severe, se poate recurge şi la medicaţia cortizonică, asigurîndu-se totodată o bună nutriţie şi hidratare a copilului, precum şi evitarea instituirii unor pneumopatii de aspiraţie în formele cu paralizii ale vălului palatin.

Nevralgia amiotrofică a umărului. Cunoscută şi sub denumirea de sindrom Parsonage-Turner, sau de neurită brahială, această afecţiune este foarte rar întîlnită la copil.

Originea ei imunoalergică sau probabil virală nu este încă precizată, după cum sînt tot atît de puţin cunoscute sediul precis şi leziunile nervoase periferice ce o însoţesc. În general este interesat plexul brahial la nivelul rădăcinilor sale sau nervii ce-i aparţin.

Manifestările clinice apar în cele mai multe din cazuri după un catar de căi respiratorii superioare, sau după unele intervenţii chirurgicale, citîndu-se cazuri survenite şi după o hepatită epidemică, întot-

Scanned with OKEN Scanner

deauna însă după o perioadă de latență de cîteva zile sau săptămîni chiar.

După intervalul liber de 2—14 zile, simptomatologia acestui sindrom survine brusc prin instalarea unor dureri violente, progresive și rezistente la medicația antalgică, situate la nivelul unui umăr, mai rareori bilateral, dureri ce iradiază uneori spre braț și cot.

Faza dureroasă durează în medie 10—14 zile, după care se instalează paraliziile și amiotrofia.

Paraliziile întîlnite sînt de tip periferic, îmbrăcînd un caracter flasc, și însoțindu-se de abolirea reflexelor osteotendinoase. Cel mai ades sînt afectate grupele musculare inervate de rădăcinile plexului brahial de la nivelul C_5 și C_6. În unele cazuri se pot instala și unele tulburări ale sensibilității obiective, limitate acelorași teritorii de inervație. Astfel, musculatura afectată este reprezentată de mușchii deltoid, subspinos, marele dințat, biceps și chiar brahialul anterior, angajîndu-se rapid atrofierea lor.

Evoluția sindromului este în general favorabilă, regresiunea paraliziilor și recuperarea lor spontană realizîndu-se în cîteva săptămîni sau luni, fără sechele.

Sînt citate și unele forme recidivante, considerate ca boli familiale, ca neuropatii periferice familiale recurente, cu mod de transmitere autozomal recesiv.

Boala este lipsită de un tratament specific, recurgîndu-se în faza dureroasă la medicația analgezică și cortizonice, iar odată cu constituirea paraliziilor și cedarea durerilor la chino și fizioterapie.

BOLILE DEGENERATIVE ALE NEURONULUI PERIFERIC

În această categorie sînt cuprinse acele boli metabolice ce afectează sistemul nervos central dar și neuronul periferic, din rîndul cărora fac parte unele leucodistrofii descrise în cadrul patologiei sistemului nervos central, precum și boala Werdnig-Hoffmann, boala Wohlfart-Kugelberg-Welander, sau boala Charcot-Marie-Tooth, care sînt de fapt boli caracteristice patologiei neuronului periferic.

Boala Werdnig-Hoffmann. Denumită și amiotrofia spinală infantilă, este o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal recesiv, afectînd în aceeași măsură ambele sexe. Se citează ca cea mai frecventă cauză a sindromului de hipotonie musculară congenitală, în cadrul căruia tulburările întîlnite se datorează paraliziilor flasce extinse și simetrice ale celor patru membre și ale musculaturii abdominale și intercostale, fără să fie interesat însă mușchiul diafragm. Afectarea musculaturii efectoare a respirației face ca această boală să fie de temut.

Leziunile patologice întîlnite în cursul acestei boli sînt de tip degenerativ, interesînd celulele motorii ale coarnelor anterioare ale măduvei, rădăcinile anterioare și nervii motori, cu predominență la nivelul segmentelor cervical și dorsal, după cum la nivelul țesutului muscular se produce în mod constant o atrofie în „insule" a acestui țesut. Leziuni de degenerescență pot fi găsite și la nivelul nucleilor motori ai trunchiului cerebral și ai talamusului.

Debutul bolii este variabil, existînd și foarte numeroase forme congenitale în care primele manifestări, recunoscute la naștere, s-au instalat din perioada ultimelor luni de viață intrauterină, precum și cazuri sau forme tardive în care debutul aparent să survină între 6 luni și 3 ani.

Adeseori primele manifestări apar în săptămînile următoare nașterii sau primele luni de viață prin instalarea progresivă a paraliziilor flasce de la nivelul musculaturii rădăcinii membrelor inferioare și apoi a centurii scapulare, după care să fie cuprinse toate grupele lor musculare, implicit și ale cuștii toracice, paraliziile mușchilor respiratori în perioada de stare a bolii fiind întîlnită, după M. Arthuis, în 80% din cazuri. Din această cauză boala are o evoluție rapid fatală încă din primul an de viață, supraviețuirea copiilor fiind dependentă tocmai leziunilor de la acest nivel.

Tabloul clinic, odată constituit, se remarcă prin paraliziile flasce, simetrice și generalizate, cu caracter progresiv, ce predomină la nivelul membrelor inferioare și se însoțesc de abolirea reflexelor osteotendinoase și o hipotonie accentuată, ce imprimă copilului o imobilitate particulară cu cap halant și aspect de păpușe de cîrpă. Adeseori sînt

Scanned with OKEN Scanner

prezente fibrilaţiile limbii, după cum nu se întîlnesc niciodată tulburări ale sensibilităţii obiective. Uneori pot fi surprinse şi unele paralizii ale nervilor oculomotori.

Dezvoltarea psihică a acestor copii îşi păstrează întotdeauna o evoluţie normală.

Iniţial, hipotrofia ţesutului muscular poate fi mascată de dezvoltarea în exces a ţesutului adipos. În timp însă atrofia musculară se remarcă prin retracţiile tendinoase şi deformările de poziţie ale membrelor.

Cînd paraliziile au cuprins şi musculatura cuştii toracice, atunci apar şi manifestările respiratorii, recunoscute prin insuficienţa respiratorie cronică întîlnită, datorită reducerii mişcărilor respiratorii şi exprimată de incapacitatea musculaturii intercostale.

Aceşti copii au o respiraţie superficială, cu toracele imobilizat în timpul inspiraţiei, nu pot tuşi, prezentînd şi un ţipăt stins.

Fac mult mai frecvent şi de mare gravitate infecţii respiratorii, iar radiologic se poate pune în evidenţă atît imobilitatea coastelor în actul respiraţiei, această activitate fiind efectuată numai de muşchiul diafragm, cît şi prezenţa unor zone de atelectazie.

Boala este lipsită de un tratament specific, măsurile terapeutice adresîndu-se prevenirii retracţiilor tendinoase şi a deformărilor consecutive, iar în formele cu participarea suferinţei respiratorii, prevenirii infecţiilor şi de supleiere a insuficienţei respiratorii.

Evoluţia bolii în formele precoce, condiţionate de paraliziile muşchilor respiratori, este în general nefavorabilă, moartea survenind chiar din primul an. Formele tardive sau cele lipsite de aceste atingeri pot supravieţui mai mulţi ani.

Amiotrofia spinală infantilă pseudomiopatică. Cunoscută şi sub denumirea de boala Wohlfart-Kugelberg-Welander, nu este recunoscută de numeroşi autori ca o entitate aparte, ea fiind încadrată ca o formă particulară a bolii Werdnig-Hoffman. De fapt, aceste boli au fost întîlnite şi descrise ca manifestări distincte în rîndul membrilor aceloraşi familii, cupele histologice musculare prezentînd aceleaşi aspecte de leziuni atrofice în „insulă".

Amiotrofia spinală infantilă este de asemenea o boală genetică cu mod de transmitere autozomal recesiv şi uneori dominant al cărei debut se face cunoscut clinic după vîrsta de 2 ani, de obicei în perioada antepreşcolară şi de preşcolar mic, sau rareori chiar în perioada şcolară.

Primele manifestări sînt redate de alterările produse asupra activităţii musculaturii de la nivelul centurii pelviene şi rădăcinilor membrelor inferioare, afectînd în primul rînd mersul. Astfel, aceşti copii au un mers legănat, nu pot alerga, sau urcă şi coboară cu dificultate scările. Ei cad cu mai multă uşurinţă, ridicîndu-se cu mare greutate şi întotdeauna numai cu sprijinul membrelor superioare, a căror musculatură este mult mai puţin afectată.

Paraliziile constituite se însoţesc de atrofia muşchilor respectivi, fiind interesaţi de obicei cei ai coapselor şi feselor, reflexele rotuliene fiind adesea singurele reflexe abolite.

Boala prezintă o evoluţie cu caracter lent, limitîndu-se la alterările motorii definitive ale grupelor musculare amintite.

Este lipsită de un tratament specific. Măsurile aplicate se vor îndrepta spre realizarea unei reeducări motorii a bolnavului, prin mijloace menite să ducă la o bună dezvoltare a musculaturii neafectate pentru a putea suplini deficitele instituite.

Boala Charcot-Marie-Tooth. Face parte de asemenea din categoria bolilor degenerative ale neuronului periferic, cu atrofie musculară de origine nervoasă, în care atrofia musculară progresivă şi simetrică interesează muşchii segmentelor distale ale membrelor inferioare, din care cauză mai este denumită şi atrofia peronieră Charcot-Marie, sau Charcot-Marie-Tooth.

Această afecţiune, cu caracter familial, este o eredopatie autozomală dominantă, rară, interesînd cu predominenţă băieţii.

În mod secundar, atrofia afectează şi membrele superioare, cu predilecţie treimea lor inferioară şi mai ales eminenţele tenare şi hipotenare. Este considerată de fapt o neuropatie degenerativă, în care leziunile întîlnite sînt situate predominent la nivelul coarnelor anterioare ale măduvei lombare şi cervicale, ale celulelor coloanei lui Clarke şi ale cordoanelor posterioare, la care se

Scanned with OKEN Scanner

adaugă și leziuni de același tip ale căilor piramidale și spinocerebeloase, fiind afectate tecile și axonii nervilor periferici distali, precum și țesutul muscular prin atrofierea lui.

Boala se face cunoscută clinic după vîrsta de 2 ani, debutul ei situîndu-se de obicei în perioada de preșcolar sau școlar mic.

Primele manifestări sînt legate de tulburările mersului, care se instalează lent dar progresiv, prin pierderea controlului gambelor și picioarelor și apariția mersului stepat, concomitent cu senzația de slăbiciune și topire progresivă și simetrică a mușchilor gambei și picioarelor.

În timp, atrofierea musculaturii duce la deformarea progresivă și atitudini vicioase ale membrelor, piciorul luînd un aspect scobit caracteristic, sub forma de picior de cocoș.

Atrofiile se limitează la nivelul treimii inferioare a coapsei, îmbrăcînd un aspect descris clasic de „amiotrofie în jartieră", mersul, în ciuda acestor deformări, rămînînd posibil pentru foarte multă vreme.

În timp, după perioade de ani, amiotrofiile simetrice apar și la nivelul membrelor superioare, cu debut de asemenea distal, progresînd pînă la nivelul cotului sau uneori deasupra lui, cu interesarea particulară însă a eminențelor tenare și hipotenare. Din această cauză amiotrofiile sînt denumite în manșetă sau cotieră, în raport cu extinderea lor.

În evoluția lor, amiotrofiile progresează lent, limitîndu-se însă la grupele musculare respective, astfel încît bolnavii respectivi, cu toată impotența funcțională exprimată mai ales prin mersul în stepaj, pot să-și desfășoare o activitate îndelungată, prezentînd o longevitate apreciabilă.

În afara acestor manifestări mai pot fi întîlnite și unele tulburări ale sensibilității obiective, însoțite și de unele tulburări vasomotorii. Reflexele osteotendinoase sînt întotdeauna abolite de la nivelul arcurilor reflexe ale nervilor afectați.

Boala este lipsită de un tratament specific recurgîndu-se la chineto și fizioterapie sau intervenții și aparatură ortopedică în condițiile unor deformații accentuate.

☆

Din rîndul neuropatiilor degenerative mai fac parte : *scleroza laterală amiotrofică*, foarte rară la copil, ale cărei leziuni se petrec la nivelul măduvei bulbare și cervicale, angajînd dispariția progresivă a neuronilor periferici spinali și bulbari și la nivelul căilor piramidale directe și încrucișate ; *neuropatia radiculară senzitivă*, de asemenea excepțională, în care procesele degenerative afectează celulele ganglionului spinal ; precum și *paralizia nucleară progresivă*, sau boala Fazio-Londe, în care leziunile degenerative afectează nucleii motori ai perechilor III, IV, VI, VII, X, XII, precum și coarnele anterioare ale măduvei cervicale și toracice superioare.

În cadrul sindromului de neuron motor periferic trebuie amintită și *neuropatia periferică familială recurentă*, denumită și paralizia tronculară recidivantă familială, caracterizată ca eredopatie autozomală dominantă, foarte rară, ale cărei mecanisme patogenice și leziuni patologice nu sînt bine cunoscute, dar cu anomalii ce constau din apariția unor paralizii declanșate prin compresia prelungită a nervilor tronculari, de obicei sciaticul popliteu extern, radialul, medianul sau cubitalul.

Adeseori paraliziile se însoțesc și de parestezii, hipoestezii sau dureri destul de marcate, înregistrîndu-se întotdeauna modificări electrice importante ce constau din încetinirea importantă a vitezei de conducere prin fibrele senzitive față de cele motorii, cu deosebire la extremitatea distală.

Debutul bolii se anunță de obicei după vîrsta de 2—3 ani, evoluția ei fiind condiționată de caracterul episodic al instalării paraliziilor cu sediu foarte variat, favorizate de circumstanțele ce pot determina compresiile exercitate asupra nervilor tronculari, paraliziile care în marea lor majoritate regresează fără sechele, în cursul zilelor sau săptămînilor următoare.

AFECȚIUNI DE CAUZĂ TOXICĂ ȘI METABOLICĂ

În această categorie sînt cuprinse neuropatiile periferice determinate de unele medicamente sau substanțe toxice, precum

şi cele apărute în cursul unor tulburări metabolice sau al unor stări carenţiale.

Aşa cum s-a mai arătat, în cursul sau după administrarea de durată şi în doze crescute a medicamentelor pe bază de cloroiodochin, respectiv Enterovioform, Mexaform, se poate instala o *neuromiopatie mieloptică subacută*, descrisă în Japonia sub numele Smon, afecţiune ce mai poartă denumirea şi de neuromielită subacută cu nevrită optică, a cărei regresiune se produce lent, după întreruperea medicamentelor, fără ca leziunile oculare să retrocedeze complet.

Şi alte medicamente cum sînt antimalaricele de sinteză, emetina, izoniazida, vincristina, cicloserina, cloramfenicolul, sulfamidele, mai ales cu grup metil, P.A.S., ca şi unele substanţe toxice, din care fac parte D.D.T., plumbul, mercurul, talium, arsenicul, pot fi cauză unor paralizii periferice, apărute de obicei sub forma unor polineuropatii periferice sau a unor polinevrite. Paraliziile întîlnite se pot însoţi şi de unele parestezii penibile uneori, după cum tulburările de sensibilitate pot lipsi.

Originea lor poate fi recunoscută ţinîndu-se seama de datele anamnestice şi de manifestările generale sau din partea altor aparate interesate în aceste procese patologice.

Manifestări asemănătoare pot fi întîlnite şi în cursul unor stări carenţiale legate de deficitul în vitaminele B_1, B_{12}, acid folic, tirozină, sau să apară în evoluţia unor tulburări grave metabolice din cursul uremiilor, porfiriilor, diabetului zaharat, descriindu-se şi o *polineuropatie amiloidică familială* cu evoluţie fatală.

Merită a fi luate de asemenea în discuţie şi *paraliziile periodice familiale*, constituite ca boli familiare rare, caracterizate de apariţia periodică a unor paralizii regresive, însoţite de tulburări ale metabolismului potasiului.

Se disting şi *unele forme de paralizii hipokaliemice*, denumite sindromul Westphal, în cadrul cărora paraliziile, cu caracter flasc, apar noaptea, sînt importante şi extinse, evoluînd de durată, iar potasemia este foarte scăzută, cu valori între 2,5—3,5 mEq/l, impunînd astfel în tratamentul lor administrarea potasiului şi abţinerea de la regimuri bogate în glucide, deoarece acestea în exces favorizează apariţia lor.

Se mai descriu unele forme cu acelaşi tip de manifestări dar în care valorile potasemiei sînt normale.

O altă formă este aceea a *paraliziilor hiperkaliemice*, denumite şi adinamia episodică ereditară, care se fac cunoscute clinic prin crize de scurtă durată, însoţite de crampe musculare ce apar în cursul zilei, după eforturi, cu valori ale potasemiei în cursul acceselor pînă la 8 mEq/l, în tratamentul lor recurgîndu-se la administrarea diureticelor şi a calciului gluconic.

Polinevritele. Sindroamele periferice de origine toxică, medicamentoasă, sau prin tulburări metabolice se manifestă de obicei sub forma unor polinevrite, a căror simptomatologie recunoaşte ca substrat morfologic leziunile ce afectează simultan şi simetric fibrele nervoase motorii, senzitive şi vegetative, cu caracter progresiv şi cu predominenţă distală. Rareori ele mai pot cunoaşte o cauză infecţioasă sau toxiinfecţioasă, aşa cum pot fi întîlnite în cursul difteriei, salmonelozelor sau rickettiozelor, sau în mod excepţional să însoţească unele boli generale ca lupusul eritematos diseminat sau periartrita nodoasă. Pot fi întîlnite şi unele forme cu etiologie nedefinită.

Manifestările lor neurologice se identifică cu paraliziile, variabile ca sediu şi intensitate, în raport cu etiologia lor, ce predomină de cele mai multe ori la nivelul membrelor inferioare. Ele au caracter distal, sînt simetrice şi se însoţesc de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase aferente teritoriilor afectate, în timp ce reflexele idiomusculare sînt respectate. În acelaşi timp pot fi prezente şi unele tulburări senzitive, manifestate prin dureri nevralgice spontane, apărînd şi sub forma unor crampe mai ales noaptea, sau provocate, precum şi unele parestezii sau hipoestezii superficiale sau profunde. Prezenţa lor nu este obligatorie în toate formele, dar instituirea lor implică o topografie corespunzătoare leziunilor motorii, fiind astfel bilaterale şi simetrice, cu predominenţă distală.

Polinevritele se însoţesc şi de tulburări vasomotorii şi trofice importante, ce apar timpuriu, din primele zile de la debut constînd din cianoza şi răcirea tegumentelor, cu apariţia eventuală în timp a ulceraţiilor,

Scanned with OKEN Scanner

precum și atrofia musculară, mai mult sau mai puțin marcată, urmată de retracția tendinoasă și deformările articulațiilor segmentelor afectate.

Examenele electrice vor pune în evidență deficitul motor constituit, după cum puncția lombară va arăta un lichid cefalorahidian fără modificări patologice, mijloace prin care polinevritele pot fi diferențiate respectiv de bolile musculare și alte atingeri nervoase, cu deosebire de poliradiculonevrite.

Poliradiculonevritele. Se diferențiază de polinevrite prin particularitățile lor anatomo-clinice și etiologice, substratul lor lezional interesînd pe lîngă trunchiurile nervoase ale membrelor și fibrele radiculare de la nivelul măduvei, astfel încît aceste leziuni, în raport cu sediul lor, vor afecta simetric și cu aceeași intensitate activitatea musculară a membrelor respective de la rădăcina lor pînă la extremități, musculatura paravertebrală și nervii cranieni.

Originea lor de cele mai multe ori pare a fi infecțioasă sau nedeterminată, distingîndu-se ca o entitate bine definită sindromul Guillain-Barré.

Sindromul Guillain-Barré este o poliradiculonevrită ale cărei paralizii senzitivo-motorii periferice afectează la început membrele inferioare, extinzîndu-se apoi la membrele superioare și la nivelul mușchilor trunchiului și nervilor cranieni, după care regresiunea se instalează spontan, gravitatea lui decurgînd numai din complicațiile sale, ce pot interesa funcția respiratorie, deglutiția și activitatea circulatorie. În același timp, de la debut dar mai ales în cursul evoluției, apare o hiperalbuminorahie cu valori ale albuminei de pînă la 2—3 g ‰, pe fondul unei disociații albumino-citologice marcate.

Este un sindrom frecvent întîlnit în cursul copilăriei, survenind la toate vîrstele, cel mai ades însă sub vîrsta de 5 ani, fără să ocolească sugarul.

Originea lui este necunoscută, incriminîndu-se unii factori infecțioși și îndeosebi infecțiile virale, deoarece în multe din cazuri, apariția sindromului este precedată de un episod febril sau de o boală infecțioasă cum ar fi rugeola, tusea convulsivă, parotidita epidemică, hepatita epidemică, mononucleoza infecțioasă, sau unele infecții cu micoplasme.

În etiologia acestui sindrom mai sînt incriminate și unele procese imunologice, după cum se presupune și posibilitatea activării unor virusuri latente prin acțiunea factorilor infecțioși amintiți.

Debutul bolii poate surveni în plină sănătate, sau să fie precedat cu 4—15 zile de o stare infecțioasă banală, ori de una din afecțiunile amintite, anunțîndu-se prin cefalee, vărsături, unele parestezii și dureri ale extremităților membrelor inferioare, precum și prin tulburările motorii ce afectează în principal mersul și echilibrul, copilul căzînd des și cu ușurință.

În stadiul manifest, respectiv în zilele următoare, tulburările motorii se accentuează progresiv prin evidențierea paraliziilor flasce bilaterale, ale extremităților membrelor inferioare, însoțite de abolirea reflexelor osteotendinoase, parestezii și dureri, precum și disocierea albuminocitologică a lichidului cefalorahidian.

Paraliziile pot afecta și membrele superioare, extinderea lor în cursul evoluției episodului acut putînd interesa și musculatura abdominală, a trunchiului, diafragmul sau nervii cranieni. Aceste forme extensive sînt foarte grave și se însoțesc de manifestări ce pun în pericol viața copilului prin paraliziile mușchilor respiratori sau ai deglutiției.

Tot atît de temut este și colapsul cardiovascular ce le poate însoți.

Se descriu și unele forme meningeale, sau altele cu atingeri elective numai ale rădăcinilor membrelor inferioare și cu păstrarea reflexelor osteotendinoase, pentru ca în unele cazuri să predomine leziunile sensibilității profunde, fiind descrise ca forme predominent ataxice. De altfel, tulburările sensibilității obiective nu sînt obligatorii la copil, adeseori ele pot lipsi.

În această perioadă de boală copilul este de cele mai multe ori afebril, prezentînd unele tulburări vasomotorii ce constau din transpirații intense ale extremităților, eritem punctiform al palmelor, tahicardie cu peste 120 de bătăi pe minut și adeseori o hipertensiune arterială evidentă.

Scanned with OKEN Scanner

Durata episodului acut este în medie de 1—3 săptămîni, cînd există şi pericolul extinderii, accentuării şi ascensionării tulburărilor motorii, cu instalarea paraliziilor musculaturii toracice şi a nervilor cranieni, manifestări ce imprimă caracterul de gravitate al sindromului.

Acestei etape îi urmează apoi, pe o durată de 4 pînă la 12 luni, perioada regresiunii paraliziilor cu vindecarea lor treptată, completă şi definitivă, abolirea reflexelor osteotendinoase putîndu-se menţine încă o perioadă mai îndelungată de timp. Rareori pot fi întîlnite unele recăderi.

Diagnosticul sindromului se precizează pe baza datelor oferite de tabloul lui clinic, prezenţa constantă a disociaţiei albuminocitologice a lichidului cefalorahidian şi modificările survenite la examenele electrice.

Electroforeza adesecri poate pune în evidenţă o creştere semnificativă a gamaglobulinelor, după cum testul de transformare limfoblastică poate fi modificat.

Tratamentul sindromului impune repaosul la pat, apelîndu-se la mijloacele de reanimare şi tehnicile de protezare în formele cu tulburări ale activităţii respiratorii. Administrarea precoce a cortizonicelor ar favoriza accelerarea regresiunii paraliziilor. În etapa de regresiune a paraliziilor se poate recurge la mijloacele de reeducare a activităţii musculaturii afectate.

Unele poliradiculonevrite pot fi întîlnite şi în cursul evoluţiei leucemiilor acute, a bolii Hodgkin, porfiriilor sau al unor neoplazii.

Se mai descrie o *poliradiculonevrită cu reşute*, denumită şi boala Nattrass, cu etiologie necunoscută, foarte rară la copil, care răspunde la terapia cortizonică, precum şi unele *forme fără disociaţie albuminocitologică*, ce se aseamănă din punct de vedere clinic cu sindromul Guillain-Barré, dar în care la debut poate fi pusă în evidenţă o hiperleucocitoză marcată sau moderată.

O entitate particulară o constituie *sindromul Miller-Fischer*, cu evoluţie spontan favorabilă, care se caracterizează prin asocierea la manifestările unei ataxii cerebeloase cu areflexie osteotendinoasă a oftalmoplegiei bilaterale şi inconstant a disociaţiei albuminocitologice.

Bolile musculare

Bolile musculare pot fi întîlnite într-o multitudine de forme clinice, impunînd diferenţierea lor de bolile neurologice cu răsunet asupra activităţii şi troficităţii sistemului muscular. Cu toate că incidenţa lor nu este atît de marcată, ele recunosc o mare diversitate de cauze şi mecanisme patogenice. Totuşi, cele mai multe dintre aceste afecţiuni îşi au o origine înăscută, apărînd ca boli congenitale sau eredopatii bine definite.

În raport cu cauzele şi leziunile anatomopatologice produse, bolile musculare pot fi împărţite în : *anomalii şi malformaţii congenitale, miopatii degenerative* sau *metabolice cu caracter progresiv* şi *miopatii neprogresive*, *miotonii* sau *distrofii miotonice, boli traumatice, tumori musculare*, din rîndul lor mai făcînd parte şi *sindroamele miastenice, miozitele, mioglobinuriile, glicogenozele musculare* etc.. În această categorie mai sînt încadrate de unii autori şi paraliziile paroxistice familiale, descrise anterior în rîndul bolilor metabolice ale neuronului periferic.

Bolile sistemului muscular mai pot fi grupate, în raport de sediul leziunilor produse, în : *boli ale joncţiunii neuromusculare*, din care fac parte sindroamele miastenice, şi *boli musculare propriu-zise*, predominate de către miopatii, distrofiile musculare şi miotoniile de diferite tipuri.

ANOMALIILE ŞI MALFORMAŢIILE CONGENITALE

Se înscriu în acest grup de afecţiuni numeroase varietăţi de forme anatomoclinice recunoscute cel mai ades sub forma unor mioplazii şi aplazii, sau agenezii de muşchi sau grupe mnsculare, unele hipertrofii musculare

congenitale, sau unele redori și retracții musculare congenitale.

Mioplaziile, amioplaziile și agenezиile musculare. Din rîndul acestor anomalii fac parte : *aplazia musculaturii abdominale* sau a peretelui abdominal, întîlnită cu predominență la băieți, fiind vorba de un deficit cel mai ades incomplet de dezvoltare a musculaturii parietale abdominale, care se mai poate însoți și de unele malformații renourinare sau de o criptorhidie; *aplazia mușchiului triunghiular a buzelor*, o eredopatie nu atît de rară, ce poate fi recunoscută de la naștere sau mai tîrziu, prin asimetria feței în timpul plînsului, datorată subțirimii buzei și tracțiunea ei în jos și în afară, de partea afectată, anomalia fiind unilaterală și predominentă în stînga ; *agenezia unilaterală a marelui pectoral*, izolată sau asociată *sindromului Poland*, ce constă din hipoplazia arterei subclaviculare omolaterale și care poate îmbrăca trei tipuri datorită asocierilor și a unor anomalii ale mîinii ; *ptozisul congenital al pleoapelor* determinat de agenezia sau displazia mușchilor ridicători ai pleoapelor ; *blefaromiozisul ; sindromul Moebius* sau paralizia oculo-facială congenitală, uni sau bilaterală ; *aglosia* etc.

O malformație relativ frecventă, determinată de atrofia congenitală cu fibroză a mușchilor anteroexterni ai gambei, este *piciorul strîmb congenital*, care se însoțește de poziția viciată a piciorului în varus equin.

Hipertrofiile musculare congenitale. Din rîndul lor fac parte hipertrofiile musculare idiopatice ce pot fi sistematizate, afectînd o parte a corpului, fie jumătatea sa stîngă sau dreaptă, fie partea lui superioară sau inferioară, sau localizate la un singur mușchi sau grupe musculare, cum este cel mai ades citată hipertrofia idiopatică uni sau bilaterală a mușchilor masticatori, anomalie adeseori familială.

Hipertrofiile musculare primitive au în general o etiologie greu de a fi precizată, evidențiindu-se clinic la pubertate sau mai tîrziu, diagnosticul lor impunînd precizarea lui prin examene biopsice cu ajutorul microscopiei electrice.

Aceste hipertrofii idiopatice trebuiesc diferențiate de cele secundare din cursul unor miopatii hipertrofice sau pseudohipertrofice și a unor miotonii congenitale, de miopatiile ce pot însoți patologia tiroidei sau de hipertrofiile musculare din cursul unor glicogenoze, anomalii de asemenea congenitale.

Redorile și retracțiile musculare. Sînt cuprinse în această categorie de anomalii torticolisul congenital, brahimiomia congenitală și artrogripozele congenitale, fiecare dintre ele impunînd diferențierea lor de formele dobîndite.

Torticolisul congenital apare ca o consecință a retracției fibroase a mușchiului sternocleido-mastoidian și constă din poziționarea vicioasă a capului care este înclinat lateral de partea afectată și rotat cu bărbia orientată spre umărul opus. În etiologia lui poate fi recunoscut un traumatism la naștere urmat de hematomul situat în teaca acestui mușchi, ușor simțit la palpare, sau unele malformații ale coloanei cervico-craniene sau cervicale, descoperite radiologic. Formele severe se pot însoți și de unele asimetrii faciale. Tratamentul lui se adresează intervențiilor chirurgicale cînd retracția fibroasă și torticolisul sînt accentuate, constînd din tenectomie supraclaviculară, efectuată înaintea apariției unei asimetrii faciale marcate.

Brahimiomia congenitală, cunoscută și sub denumirea de „redoare juvenilă", este descrisă ca o anomalie familială rară, ce constă din discordanța dintre lungimea mai redusă a mușchilor față de cea a oaselor lor de inserție, determinînd astfel limitarea mișcărilor articulare, care afectează activitatea membrelor sau a coloanei vertebrale, precum și uneori a toracelui în cursul mișcărilor respiratorii, cu debut manifest clinic în perioada școlară.

Artrogripoza multiplă congenitală este o anomalie relativ rară, uneori familială, caracterizată de imobilizarea mai multor articulații, expresie a retracțiilor osteotendinoase consecutive inițial unor cauze de origine musculară, sau neurogenă prin leziuni medulare congenitale petrecute la nivelul cornului anterior al măduvei spinării. Articulațiile imobilizate pot interesa bilateral și aproape simetric membrele inferioare sau/și superioare, imprimîndu-li-se totodată și unele poziții vicioase în extensie, flexie sau

Scanned with OKEN Scanner

adducţie. Mai pot fi interesate coloana vertebrală sau articulaţiile temporomaxilare. Musculatura ce comandă aceste articulaţii este atrofiată sau adeseori paralizată, copilul păstrîndu-şi conservată sensibilitatea şi dezvoltarea psihică.

Artrogripoza multiplă congenitală trebuie diferenţiată de formele dobîndite, întîlnite relativ frecvent la sugar şi copilul mic, consecutive fibrozelor şi atrofiilor musculare determinate prin injecţiile repetate efectuate în treimea medie şi uneori chiar inferioară a coapsei. Aceste redori ale genunchilor, în timp evoluează spre anchiloza lor, impunînd intervenţii chirurgicale corective.

Tratamentul artrogripozei multiple congenitale este ortopedic, condiţionat de caracterul lor invalidant, adresîndu-se unor măsuri corective chirurgicale şi de reeducare funcţională.

BOLILE DEGENERATIVE SAU METABOLICE

Din această categorie fac parte cele mai numeroase boli ale sistemului muscular.

Un prim grup este reprezentat de **miopatiile sau distrofiile musculare progresive** din rîndul cărora pot fi citate : *miopatia Duchenne*, cu forma sa precoce şi severă, sau cea cu debut mai tardiv de tip Becker ; *miopatiile în centură*, cu debut pelvian, forma Leyden-Moebius, sau scapulo-umeral de tip Erb ; precum şi alte miopatii cum ar fi *miopatia Landouzy-Déjérine* de tip facial sau scapulo-umeral, cu formele sale fruste şi severe ; *miopatiile cu miotonie* în rîndul cărora se înscrie boala Steinert, cu formele sale neo-natală şi cea a adolescentului, sau miopatia distală oculară, foarte rar întîlnită.

Un alt grup îl formează **miopatiile congenitale fără evoluţie progresivă,** citîndu-se în această categorie *amiotonia congenitală Oppenheim, hipotonia congenitală benignă Walton hipoplazia musculară universală Krabbe.*

Sînt reunite în această categorie de boli musculare degenerative şi **miotoniile** şi **distrofiile miotonice,** din rîndul cărora fac parte *miotonia congenitală* sau boala Thomson, *paramiotonia congenitală* sau boala Eulenburg, *sindromul de miotonie-miokimie-hiperhidroză* sau sindromul Gamstorp-Wohlfart, *miotonia autozomală recesivă Becker*, precum şi *distrofia miotonică* sau boala Steiner, amintită în grupul miopatiilor cu miotonie progresive, *distrofia osteo-condro-musculară* sau sindromul Schwartz-Jampel ; **mioglobinuriile** cu *formele* lor *idiopatice paroxistice, familiale* şi *maligne :* precum şi **glicogenozele musculare,** de *tipul II,* cu deficit în maltaza acidă şi formă de manifestare pseudomiopatică, de *tipul V* sau boala M. Ardle, cu deficit în miofosforilază şi *tipul VII* sau boala Cori, cu deficit în miofosfofructokinază.

A. Distrofiile musculare sau miopatiile progresive. Aceste afecţiuni, cu etiologie necunoscută, au o origine genetică, cu mod de transmitere recesiv gonozomial pentru distrofia pseudohipertrofică Duchenne, dominant autozomal pentru miopatia Landouzy-Déjérine şi distrofia sau miopatia miotonică Steiner şi autozomal recesiv pentru miopatiile în centură Erb şi Leyden-Moebius. Totodată ele recunosc o origine primitiv musculară, trebuind astfel diferenţiate de sindroamele similare determinate prin leziuni de neuron motor periferic.

În favoarea originei lor primitiv musculare pledează numeroase argumente de ordin clinic, biologic şi electric.

Din punct de vedere clinic miopatiile progresive se însoţesc de o pseudohipertrofie a maselor musculare, care apar dure, lipsite de supleţea lor şi nu prezintă tulburări ale sensibilităţii, existînd în acelaşi timp o disociere între păstrarea de lungă durată a reflexelor osteotendinoase cu dispariţia progresivă a reflexelor idio-musculare şi prezenţa unei topografii rizomelice a tulburărilor motorii.

Simptomele majore ale miopatiilor progresive sînt dominate de fapt de diminuarea progresivă a forţei musculare, de obicei cu caracter simetric, impotenţa musculară predominînd de la nivelul musculaturii rădăcinilor membrelor, cînd debutul aparent al bolii se situează după vîrsta de 2 ani, sau de către o hipotonie difuză extremă, cînd primele manifestări apar din perioada de nou-născut.

Din punct de vedere biologic, dozarea unor enzime musculare, cum sînt aldolaza dar

mai ales creatin-fosfochinaza, pune în evidență, ca un argument important în favoarea diagnosticului unei distrofii musculare progresive, creșterea foarte marcată a valorilor lor, nivele moderat crescute putînd fi întîlnite și în alte miopatii de tipul celor neevolutive.

Biopsia musculară rămîne examenul de elecție pentru diagnostic, indispensabil în aceste distrofii musculare, cu excepția formei tipice a miopatiei Duchenne. Prin acest examen se pot pune în evidență leziunile anatomo-patologice caracteristice, constînd din suprapunerea anarhică, diseminată, a unor fibre musculare normale, cu numeroase fibre hipertrofiate, atrofice și degenerative, alături de infiltratele grăsoase, dispuse fără vreo sistematizare topografică, în absența unor modificări patologice de tip inflamator.

Examenele electrice, greu de efectuat la vîrste mici și cu rezultate inconstante, prin probele de stimulare, arată că nervii își păstrează potențialul lor de excitabilitate față de curenții galvanici și faradici, electromiografic relevîndu-se însă adeseori o diminuare a amplitudinei și duratei potențialelor motorii, precum și apariția unor salve miotonice sau pseudomiotonice.

Miopatia Duchenne de Boulogne este miopatia degenerativă progresivă cea mai frecvent întîlnită, descriindu-se din punct de vedere clinic o formă severă precoce cu debut între 2—4 ani și o formă cu o evoluție mai lentă, forma de tip Becker, cu o incidență mult mai rară, ale cărei prime manifestări se fac cunoscute în perioada de școlar mic.

Miopatia, denumită și pseudohipertrofică, este o eredopatie recesivă gonozomică, afectînd numai băieții, într-o incidență, după J. M. Richardet, de 3 cazuri la 10 000 de nou-născuți de sex bărbătesc și de 0,14‰ după M. Georgmăneanu.

Formele severe au un debut clinic destul de precoce, obișnuit după depășirea perioadei de sugar, de cele mai multe ori între 2 și 4 ani, remarcîndu-se prin apariția unor impotențe funcționale legate de activitatea mușchilor rădăcinii membrelor inferioare, care vor stînjeni astfel mersul și echilibrul static, imprimînd totodată și unele atitudini și poziții particulare. Astfel, mersul devine dificil, este legănat, cu corpul aplecat înainte, instalîndu-se adeseori și cu întîrziere, cînd și pozițiile șezîndă și în picioare au fost cîștigate mai tîrziu.

Treptat, copilul nu mai poate alerga, urcă cu dificultate scările, se apleacă greu sau se așează cu mare dificultate pe scaun, după cum el poate să cadă cu ușurință, de obicei în față și să se ridice foarte greu cu ajutorul mîinilor pe care și le sprijină apoi pe gambe și coapse. Destul de repede mersul se va efectua cu predominență pe vîrful picioarelor. Mișcările de ridicare se succed în mod caracteristic, dovedind impotența funcțională musculară, care se accentuează în mod progresiv.

Grupele musculare ale membrelor, mai ales ale gambelor și coapselor, se vor dezvolta în mod excesiv, fiind vorba de pseudohipertrofierea lor, masele respective devenind dure și lipsite de suplețe, ca apoi, să se instituie atrofia lor, care se va instala de obicei de la nivelul tendoanelor musculare. Progresiv, vor apărea și unele contracturi și deformări scheletice, urmate de scăderea aproape totală a activității musculare.

Destul de repede va fi afectată și musculatura membrelor superioare, păstrîndu-se aceleași caractere comune de simetrie cu lezarea inițială a grupelor musculare de la nivelul rădăcinilor lor, manifestată prin impotența, pseudohipertrofierea și apoi atrofierea lor, cei mai interesați fiind mușchii deltoid, triceps și biceps. Nu sînt ocoliți nici mușchii respiratori sau miocardul, pentru ca în evoluție să fie afectate și grupele musculare distale ale membrelor inferioare și superioare.

Astfel, evoluția formelor severe este dominată de agravarea progresivă și rapidă a deficitului muscular, copilul nemaifiind capabil în următorii ani de la debut să se ridice în picioare, să urce scările, să alerge și apoi să meargă, să-și folosească membrele superioare și mîinile, după care, spre pubertate sau adolescență, să fie lipsit și de posibilitatea desfășurării celor mai neînsemnate activități motorii, moartea survenind prin tulburări respiratorii și cardiace, sau mai devreme prin boli infecțioase.

În formele mai puțin severe, de tip Becker, debutul lor se situează în perioada de școlar

Scanned with OKEN Scanner

mic, iar caracterul progresiv al evoluţiei lor este mai lent, supravieţuirea bolnavilor fiind de mai lungă durată.

În general aceşti copii prezintă o întîrziere în dezvoltarea lor somatică şi chiar psihointelectuală, prezentînd un grad accentuat de emaciere în perioadele avansate ale bolii.

Diagnosticul bolii este uşor de pus în formele comune, bazîndu-se pe *datele anamnestice*, care pot aduce informaţii preţioase în formele recesive legate de sex, prin recurenţa crescută a bolii în aceeaşi familie, dar mai puţin ajutătoare în formele cu mutaţii recente, pe *simptomatologia clinică amintită*, *modificările biologice şi electrice*, fără să mai fie necesar examenul biopsic.

Dozarea creatin-fosfokinazei serice are o valoare importantă pentru diagnosticul miopatiei prin nivelele sale foarte crescute.

Înregistrarea totodată a unor creşteri moderate ale valorilor acestei enzime la surorile băieţilor cu miopatie Duchenne poate aduce indicaţii semnificative privind potenţialul lor de transmitere a anomaliei.

Miopatia Duchenne este lipsită de orice tratament eficient, îngrijirile acordate adresîndu-se unor măsuri igienice şi de asistenţă pentru a menţine o activitate minimă musculară, cu evitarea oricărui traumatism sau efort, de păstrare a unui tonus psihic adecvat şi de prevenire a unor infecţii. Consultul genetic deţine un rol important cu caracter preventiv.

Distrofiile musculare sau miopatiile progresive în centură sînt cunoscute sub două tipuri de forme clinice individualizate şi anume, o formă cu debut la nivelul musculaturii centurii scapulo-umerale, *miopatia Erb*, şi o altă formă cu debut interesînd musculatura centurii pelviene, *miopatia Leyden-Moebius*.

Aceste miopatii sînt de asemenea ereditare, cu mod de transmitere autozomal recesiv, interesînd în mod egal cele două sexe.

Incidenţa lor nu este de neglijat, deşi sînt mult mai rar întîlnite în raport cu miopatia Duchenne, de care trebuiesc în primul rînd diferenţiate.

Ele devin aparente clinic în perioada şcolară sau mai tîrziu şi au o evoluţie mult mai lentă şi mai puţin gravă, după cum, uneori, caracterul lor progresiv să diminueze şi chiar să dispară în timp, deficitul motor limitîndu-se în aceste cazuri la musculatura centurii afectate iniţial, sau să se extindă mult mai tîrziu şi la nivelul celeilalte centuri. Totodată, modificările trofice ale musculaturii interesate sînt de o mai mică intensitate, pseudohipertrofia muşchilor respectivi fiind mult mai rar întîlnită, concomitent cu neafectarea miocardului şi păstrarea în limite normale a dezvoltării intelectuale.

Spre deosebire de miopatia Landouzy-Déjérine, nici musculatura feţei nu va fi afectată.

Nivelele serice ale creatin-fosfokinazei sînt inconstante sau moderat crescute, diagnosticul propriu-zis de distrofie musculară progresivă bazîndu-se pe examenele electrice şi biopsia musculară.

Şi aceste miopatii sînt lipsite de un tratament eficient, măsurile terapeutice subordonîndu-se unor îngrijiri şi mijloace de păstrare a activităţilor musculare.

Miopatia Landouzy-Déjérine, denumită şi *distrofia facio-scapulo-umerală*, este o eredopatie autozomală dominantă cu expresivitate variabilă, în care procesele patologice interesează pe de o parte, cu debut precoce, musculatura feţei, iar pe de altă parte muşchii centurii scapulo-umerale, întîlnindu-se, în raport cu gravitatea bolii, forme clinice variate, de la formele severe progresive şi diseminate, foarte rare, la cele fruste, localizate şi mai puţin evolutive.

În raport cu aceste forme clinice, debutul bolii este variabil, putînd surveni în diferite perioade ale copilăriei sau chiar la vîrsta adultă.

Afectarea muşchilor feţei adeseori poate fi recunoscută mult mai devreme decît cea a musculaturii scapulo-umerale, prin pierderea capacităţii de mimare, evidenţiată în timpul plînsului şi rîsului, sau prin păstrarea întredeschisă a gurii şi a pleoapelor în timpul somnului.

Interesarea musculaturii centurii scapulo-umerale se face cunoscută prin deficitul motor şi atrofia muşchilor respectivi, cu apariţia iniţială în unele cazuri a pseudohipertrofierii lor.

Scanned with OKEN Scanner

În formele severe caracterul progresiv afectează în timp, după mulți ani, și musculatura toracelui sau a centurii pelviene și a membrelor inferioare, în cele mai frecvente cazuri modificările patologice fiind mai puțin evolutive și localizate facial și scapulo-umeral.

Acești copii nu prezintă deficite intelectuale, nivelele serice enzimatice prezentînd în mod inconstant valori moderat crescute.

Ca și celelalte miopatii degenerative progresive și această miopatie este lipsită de un tratament satisfăcător.

Distrofia miotonică, sau miopatia cu miotonie, denumită și *boala Steiner*, este de asemenea o eredopatie cu mod de transmitere autozomal dominant.

Este o distrofie musculară rară, caracteristică adultului, dar care poate fi întîlnită și la copil, descriindu-se și o formă a nou-născutului, transmisă întotdeauna prin mamă.

Aceste forme precoce, cu debut din perioada de nou-născut și sugar, se diferențiază totuși de formele adultului atît prin manifestările lor clinice cît și prin modificările histopatologice ale cupelor biopsice musculare.

Din punct de vedere clinic, forma neonatală se face cunoscută din primele zile sau săptămînile următoare, prin instituirea unei hipotonii accentuate și generalizate, care va afecta în bună măsură atît activitatea respiratorie cît și suptul și deglutiția, adeseori primele manifestări mai evidente fiind reprezentate de crizele de apnee cu cianoză. Musculatura cel mai mult afectată este cea a feței, masticatorilor, precum și grupele musculare distale ale membrelor. Hipotonia musculară se însoțește și de o amiotrofie, copilul prezentînd în evoluție o întîrziere evidentă a dezvoltării activității motorii și psihointelectuale, tulburările respiratorii dispărînd destul de repede, iar cele ale suptului și deglutiției, în timp.

Nu rareori acești copii mai pot prezenta și alte malformații congenitale.

Forma adultului, ca și cele cu debut în cursul perioadei școlare, se însoțesc și de unele tulburări endocrine, miotoniei asociindu-se de asemenea cataracta, alopecia și atrofia testiculară.

Biopsia musculară pune în evidență pe lîngă alte leziuni musculare cu caracter distrofic și o reducere însemnată a taliei precum și o inegalitate semnificativă a diametrului fibrelor musculare, ce se însoțesc adeseori de un halou clar periferic prezent pe lamele pregătite pentru examene histoenzimologice privind activitatea oxidativă.

Din punct de vedere terapeutic, pentru ameliorarea miotoniei se poate administra *procainamida*, în doză de 0,25 g, de 3—4 ori pe zi, crescîndu-se pînă la 2—6 g pe zi la copiii mai mari și adult, în raport de toleranță, sau *sulfatul de chinină*, în doză de 0,3—1 g în 24 de ore. Se recomandă de unii autori și *difenilhidantoina*, în doză de 5—7 mg/kg corp și în 24 ore, sau *corticoterapia* în doze mici și în cure de lungă durată.

Distrofia musculară progresivă congenitală este de asemenea o eredomiopatie foarte rară, cu manifestări prezente din primele zile de viață, al cărei mod de transmitere este autozomal recesiv.

Debutul afecțiunii se situează de obicei în cursul vieții intrauterine.

La naștere, copilul prezentînd o hipotonie generalizată cu atrofie musculară, destul de marcate, este lipsit de orice vigoare, de aspectul unei păpuși de cîrpă, cu față inexpresivă și dificultăți de supt și respirație, al cărui deces va surveni în formele severe printr-o insuficiență respiratorie din primul an de viață.

Reflexele osteotendinoase sînt diminuate, lipsesc fasciculațiile limbii sau ale altor grupe musculare, examenele electrice evidențiind leziunile musculare.

Valorile enzimelor serice sînt moderat crescute, biopsia musculară remarcînd leziunile distrofice musculare prin prezența pe lîngă alte modificări a unei fibroze interstițiale foarte marcată.

Tratamentul acestei miopatii este simptomatic, adresîndu-se în principal evitării complicațiilor respiratorii sau infecțioase.

Alte distrofii miotonice. În acest grup sînt descrise acele distrofii musculare congenitale al căror simptom comun și pre-

Scanned with OKEN Scanner

dominent este miotonia, care se caracterizează printr-o încetinire a relaxării muşchilor după o mişcare voluntară sau o contracţie provocată, diferenţiindu-se astfel o formă de *miotonie activă* sau voluntară ce interesează musculatura striată voluntară şi o formă de *miotonie de tip electric sau mecanic*, pusă în evidenţă prin excitaţii mecano-electrice.

Miotonia, ca simptom, poate fi întîlnită în diverse stări patologice musculare sau neuromusculare, cum ar fi glicogenozele sau unele paralizii periodice, după cum ea poate predomina tabloul clinic al unor distrofii musculare din care fac parte : *distrofia miotonică Steiner*, amintită ; *miotonia congenitală* sau boala Thomsen ; *boala Eulemburg* sau paramiotonia congenitală ; *miotonia congenitală Becker ; distrofia osteo-condromusculară Schwartz-Jampel* etc.

În general, aceste afecţiuni sînt foarte rare sau excepţionale, prezentîndu-se ca eredopatii autozomale dominante sau recesive.

Boala Thomsen, sau miotonia congenitală, transmisă autozomal dominant, este întîlnită în mod excepţional, citîndu-se cu o incidenţă de 3—4 cazuri la 1 milion de naşteri.

Se caracterizează clinic prin prezenţa unei miotonii apărute uneori foarte devreme, din perioada de sugar, sau mai tîrziu, în perioada de şcolar mic, manifestată prin dificultatea relaxării deglutiţiei sau a mişcărilor respiratorii, imposibilitatea de a lăsa din mînă un obiect, de a deschide ochii, sau de a iniţia primii paşi, urmare a unei încetiniri accentuate a decontractării musculaturii angajate în aceste activităţi.

De fapt, aceste decontractări musculare se exprimă funcţional în mod foarte variat, ele accentuîndu-se în cursul emoţiilor, al efortului şi la frig, sau diminuînd după un prealabil antrenament al mişcărilor, la căldură şi după consum de alcool.

Alături de miotonia care apare ca un fenomen izolat, afecţiunea se însoţeşte şi de o hipertrofie musculară difuză, cu o anumită predominenţă pentru grupele musculare ale membrelor şi trunchiului, dînd bolnavului o înfăţişare atletică.

Forţa musculară este păstrată, percuţia maselor musculare determinînd reacţii miotonice prin contracţia marcată a muşchiului sub forma unui burelet care dispare în mod lent, după cum stimularea electrică va evidenţia un tonus galvanic durabil, iar electromiograma salvele miotonice.

Valorile enzimelor serice se păstrează în limite normale, puncţia biopsică evidenţiind hipertrofia fibrelor musculare.

Evoluţia bolii este în general bună. După o agravare frecvent întîlnită la pubertate, ea devine staţionară şi apoi poate regresa în decursul timpului, rămînînd supărătoare în continuare tulburările privind activitatea musculară.

Tratamentul recomandat în formele severe se adresează *chininei* în asociere cu *vitamina C, procainamidei, cortizonicelor* sau *difenilhidantoinei*, în dozele amintite la tratamentul bolii Steiner.

Miotonia congenitală Becker, denumită şi miotonia autozomală recesivă, pare a fi mai frecventă şi mult mai severă decît boala Thomsen, prin interesarea mai extinsă a unor grupe musculare, privind hipertrofierea lor mult mai accentuată, precum şi caracterul mult mai persistent al miotoniei, complicîndu-se adeseori în evoluţie cu o atrofie a musculaturii braţelor.

Primele manifestări apar în perioada şcolară, afectînd iniţial musculatura membrelor inferioare, iar în timp şi a celor superioare cu debut distal, pentru ca în final să fie prinşi şi muşchii pleoapelor.

Paramiotonia congenitală, sau *boala Eulenburg*, este o eredopatie cu mod de transmitere autozomal dominant, de asemenea foarte rar întîlnită, al cărei debut se situează de obicei după vîrsta de 7 ani, după cum, uneori, primele manifestări pot să apară din perioada de sugar.

Manifestările clinice sînt dominate de apariţia unei miotonii paradoxale, declanşată mai ales la frig şi să dispară la căldură, precum şi de o anumită paralizie a muşchilor respectivi, fără modificări neurologice, apărută după regresiunea miotoniei.

Cel mai frecvent sînt angajaţi muşchii feţei, relaxarea lor întîrziată putînd fi pusă în evidenţă în timpul spălării cu apă rece, cînd faţa copilului devine rigidă, crispată, cu pleoapele închise şi pe care nu le mai poate ridica.

Scanned with OKEN Scanner

Prin expunerea la frig mai pot fi evidențiate manifestări asemănătoare și din partea musculaturii distale a membrelor, mai ales superioare sau a limbii.

Evoluția bolii nu are un caracter progresiv, în timp chiar manifestările patologice putîndu-se atenua.

Tratamentul ei constă din evitarea expunerii copilului la frig, recomandîndu-se de unii autori administrarea în doze mici, de 125 mg pe zi, de inhibitori ai anhidrazei carbonice de tipul *acetazolamidei (Diamox).*

B. **Miopatiile congenitale neprogresive.** În această categorie sînt încadrate miopatiile sau distrofiile musculare așa-zise benigne, a căror evoluție nu este progresivă și din rîndul cărora fac parte: *amiotonia congenitală* Oppenheim; *hipotonia congenitală benignă* Walton; *hipoplazia musculară universală* Krabbe; afecțiuni foarte rare, dar cu numeroase varietăți de ordin histoenzimatic, evidențiate în ultimul timp prin microscopia electronică.

Și aceste afecțiuni au caracter familial, recunoscînd aceleași modalități de transmitere ca și celelalte miopatii.

Ele se caracterizează clinic prin prezența unei *hipotonii musculare*, mai mult sau mai puțin accentuate, fără a avea însă un caracter evolutiv progresiv, dar cu debut de obicei de la naștere, și a unei *amiotrofii*, interesînd îndeosebi musculatura feței, gîtului, sternocleido-mastoidianul și a rădăcinii membrelor.

Primele manifestări clinice, apărute de la naștere, sau în zilele următoare, pot fi recunoscute prin unele tulburări legate de activitatea respiratorie și actul suptului și deglutiției, putînd pune în dificultate aceste funcții și chiar viața copilului.

Copilul prezintă astfel o respirație îngreunată, cu semne uneori evidente de insuficiență respiratorie, se alimentează greu, riscînd instituirea unei pneumopatii de aspirație, are un țipăt stins, păstrîndu-și gura întredeschisă și o față aproape inexpresivă, aspectul lui inert sugerînd caracterul difuz al hipotoniei, în ciuda prezenței reflexelor arhaice și osteotendinoase și a absenței altor semne neurologice patologice.

În timp, aceste manifestări adeseori regresează, hipotonia și amiotrofia păstrîndu-și caracterul lor izolat, modificările patologice musculare evidențiindu-se prin examenele electrice și biopsice.

Cu ajutorul examenelor histochimice pot fi identificate numeroasele varietăți și entități anatomice amintite, precizîndu-se totodată și caracterul lor de gravitate în raport cu leziunile histologice petrecute asupra fibrelor musculare.

MIASTENIILE

Cunoscute clasic ca individualități clinice în raport cu debutul, natura și topografia tulburărilor motorii, precum și în concordanță cu evoluția și gravitatea lor, aceste afecțiuni, al căror simptom principal este dominat de miastenie, sînt mai corespunzător cuprinse sub denumirea de sindrom miotonic, sau mai degrabă de boli ale joncțiunii neuromusculare, deoarece tulburările motorii întîlnite, respectiv miastenia, reprezentată de oboseala anormală a mușchilor la repetarea efortului, apare ca o consecință a unor tulburări de transmitere a influxului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Tulburarea acestor mecanisme se poate datora unor numeroși factori ce pot interveni fie în eliberarea sau îndepărtarea acetilcolinei care intervine în procesele de depolarizare și repolarizare a membranei musculare, fie în scăderea capacității reactive a plăcii motorii la acetilcolină, drept consecință a unor anomalii înăscute sau dobîndite, prin cauze nu rareori și de natură imunologică.

Ca individualități clinice mai cunoscute sînt *miasteniile neonatale*, cu forma tranzitorie și cea permanentă, congenitală, precum și *miastenia juvenilă*, cu forma sa gravă Erb-Goldflam.

Miastenia, ca simptom sau sindrom, mai poate fi întîlnită și în cursul altor afecțiuni musculare, cum ar fi unele miopatii sau miozite, precum și al unor boli neurologice, după cum, foarte rareori, miastenia poate să apară ca o manifestare principală a botulismului sau al unor neoplasme, afecțiuni foarte rar întîlnite la copil.

Scanned with OKEN Scanner

Miasteniile, cu debut precoce, din perioada neo-natală, aşa cum s-a arătat, pot fi recunoscute fie sub forma unei *miastenii tranzitorii*, cu durată în cele mai multe din cazuri de cîteva săptămîni, fie ca o *miastenie congenitală persistentă*, cu evoluţie de durată, dar cu caracter benign.

În raport cu intensitatea hipotoniei musculare induse în această perioadă, aceste miastenii pot ridica totuşi unele aspecte deosebite, legate de gravitatea tulburărilor produse asupra desfăşurării activităţii respiratorii, precum şi a suptului şi deglutiţiei, care dispar temporar sub acţiunea medicaţiei anticolinesterazice, respectiv a *prostigminei*, administrată în doză de 1/4—1/8 mg subcutanat sau i.m., mijloc util în tratamentul formelor severe, aplicat înaintea prînzurilor, dar şi probă tot atît de însemnată pentru diagnosticul miasteniei.

Aceste afecţiuni sînt foarte rar întîlnite, forma persistentă fiind şi mai rară.

Miastenia neo-natală, forma tranzitorie, este caracteristică nou-născuţilor proveniţi din rîndul mamelor cu miastenie care au fost supuse în cursul sarcinii unor tratamente sau timectomiei, boala fiind întîlnită la această categorie de copii, după C. Amiel-Tison, într-o proporţie de 12%. Din această cauză această formă de miastenie mai este denumită şi miastenia nou-născutului cu mamă miastenică.

Manifestările clinice ale bolii pot fi sesizate din primele ore de la naştere sau în primele zile următoare, nou-născutul prezentînd unele dificultăţi importante legate de actul suptului, deglutiţiei şi respiraţiei. Astfel, aceşti copii nu pot să sugă sau înghit cu dificultate, au o respiraţie superficială şi un ţipăt stins, prezentînd adeseori şi o hipotonie generalizată, evidenţiată de mişcările reduse ale membrelor precum şi un facies inexpresiv, cu gura întredeschisă şi ptoza pleoapelor.

Cînd miastenia este foarte severă, toate aceste manifestări pot îmbrăca un aspect dramatic, impunînd măsuri terapeutice de urgenţă, ce constau din aspiraţie bronşică, eventual respiraţie asistată, alimentaţie prin gavaj şi administrarea în prealabil a medicaţiei anticolinesterazice (*Miostin, Prostigmin, Neostigmin, Polistigmin* etc.) în doze crescînde sau descrescînde, prin tatonare, pentru a putea fi în acest mod controlată miastenia, în condiţiile unor doze eficiente pînă la limitele care să nu determine apariţia fenomenelor lor secundare parasimpatice.

Miostinul poate fi administrat iniţial i.m în doză de 0,125—0,250 mg şi continuat i.m. în doze descrescînde, sau să fie administrat în doză iniţială sub 0,1 mg şi să se crească progresiv, ajungîndu-se, în raport cu efectele produse, la o doză de întreţinere eficientă.

În general, efectele favorabile pot fi obţinute prin doze de 0,1 mg sau mai mici. Administrarea orală a miostinului sub formă de tablete ca medicaţie de întreţinere reclamă doze mai mari, de 1—3 mg şi chiar, după unii autori, de pînă la 7,5 mg, doze ce pot fi apoi reduse în raport de răspunsul obţinut.

De altfel aceste măsuri terapeutice sînt limitate la o perioadă de cîteva săptămîni, deoarece în marea majoritate a cazurilor manifestările clinice se atenuează şi dispar complet, vindecarea producîndu-se după depăşirea perioadei de nou-născut.

Miastenia neo-natală congenitală persistentă, excepţional întîlnită, apare în foarte multe din cazuri ca o boală familială, afectînd mai mulţi membri pe linie colaterală şi adeseori gemenii univitelini.

Manifestările clinice sînt asemănătoare formelor tranzitorii, faţă de care se diferenţiază totuşi prin predominenţa unei hipotonii localizate mai ales la nivelul musculaturii cefei, feţei şi oculare, tulburările respiratorii, ale suptului şi deglutiţiei fiind mai şterse.

Aceste manifestări au un caracter persistent, ameliorîndu-se totuşi treptat după depăşirea perioadei neo-natale, fără să se realizeze însă, în numeroase cazuri, remisiuni complete. Astfel evoluţia lor apare relativ benignă, neînsoţindu-se de tulburări respiratorii.

Tratamentul lor, în formele severe, este asemănător miasteniilor tranzitorii, folosindu-se cu efecte relativ asemănătoare medicaţia anticolinesterazică, în aceleaşi condiţii privind dozele şi ritmul de administrare,

Scanned with OKEN Scanner

alături de celelalte măsuri terapeutice impuse de starea bolnavului.

Miastenia juvenilă, sau miastenia gravă, descrisă și sub denumirea de *boala Erb-Goldflam*, este o afecțiune cronică rară, cu debut după vîrsta de 2 ani și pînă la adolescență, cel mai ades în perioada școlară, care se caracterizează clinic prin instalarea unei impotențe funcționale musculare, de intensitate variabilă, dar progresivă, apărută sau exagerată în cursul sau la repetarea unui efort, ce regresează sau dispare în timpul repausului, interesînd diverse grupe musculare, îndeosebi și de la debut mușchii oculari, apoi musculatura fonației, masticației, deglutiției, mușchii feței, respiratori etc.

Cauzele afecțiunii sînt mult mai puțin cunoscute. În foarte rare cazuri aceste manifestări pot fi expresia clinică a unei tumori timice, după cum mult mai frecvent sînt întîlnite în cursul unor hipertiroidii sau asociate lupusului eritematos diseminat, poliartritei cronice evolutive etc.

Numeroși autori presupun de fapt că această afecțiune ar fi de natură autoimună, punîndu-se în evidență în unele cazuri prezența anticorpilor antimușchi.

Boala este întîlnită cu o anumită predominență în rîndul fetelor, citîndu-se și forme cu caracter familial.

Prin diversitatea grupelor musculare sau a mușchilor interesați, dar și tendinței de limitare topografică a proceselor patologice în ciuda caracterului episodic sau progresiv al evoluției lor, precum și datorită lipsei unei simetrii a acestor manifestări, formele clinice întîlnite pot prezenta adeseori un caracter strict localizat sau cu o predominență evidentă pentru anumite grupe sau mușchi. Astfel, frecvența formelor oculare pure este apreciată de către R. Perelman și colaboratorii într-o incidență de pînă la 20%.

Opus lor, pot fi întîlnite totuși și unele forme severe în care sînt interesați în marea lor majoritate toți mușchii, tot atît de grave fiind și formele ce afectează musculatura respiratorie.

Cele mai frecvente forme sînt cele care se însoțesc de la debut de afectarea musculaturii extrinsece oculare, paraliziile asimetrice ale mușchilor respectivi fiind revelatoare prin instituirea strabismului, diplopiei și ptozei palpebrale, în discordanță cu păstrarea nemodificată a reflexului fotomotor, fără să fie astfel afectată vreodată activitatea pupilară.

În evoluția lor, adeseori pot fi interesați și mușchii fonației, masticației și deglutiției, mai ales spre sfîrșitul prînzurilor, imprimînd pe lîngă dificultățile de alimentație și riscul unor pneumopatii de aspirație, sau musculatura feței, recunoscută clinic prin imobilitatea ei și inexpresivitatea mimicii după eforturi sau stări emoționale.

De temut sînt paraliziile respiratorii care se pot instala în evoluția progresivă a bolii, constituindu-se astfel ca o complicație majoră și ca o cauză de moarte.

Frecvent mai poate fi afectată și musculatura coloanei cervicale sau mușchii proximali ai membrelor superioare.

Boala are o evoluție progresivă, neregulată și episodică, crizele miastenice fiind spontane sau declanșate de stări infecțioase intercurente, unele traumatisme sau emoții, înregistrîndu-se între pusee, perioade de remisiuni mai mult sau mai puțin complete.

În plină manifestare, aceste crize se intensifică la efort sau emoții și devin mult mai aparente spre sfîrșitul zilei decît dimineața, prezentînd variații însemnate și de la o zi la alta.

Tulburările motorii au un caracter izolat. Ele se însoțesc în evoluție de o amiotrofie, dar sînt lipsite de dureri sau fasciculații musculare și alterarea reflexelor osteotendinoase sau idiomusculare.

Diagnosticul bolii se precizează pe baza datelor clinice amintite, dominate de particularitățile topografice și modalitățile de manifestare ale miasteniei progresive ce afectează cu predilecție anumite grupe musculare, precum și în corelare cu răspunsul favorabil imediat dar de scurtă durată la medicația anticolinesterazică, apelîndu-se astfel la proba de stimulare cu *Miostin* 0,02—0,04 mg/kg corp de greutate, administrat i.m., *prostigmin metilsulfat* în doză de 0,02—0,03 mg/kg corp sau de 0,5—1,5 mg, administrat s.c., sau *Tensilon*, în doză de 0,2 mg/kg corp, administrat i.v.

Mai fidele sînt testele de stimulare efectrică, respectiv reacția miastenică a lui Jolly, ce constă din epuizarea anormal de

Scanned with OKEN Scanner

rapidă a contracţiilor musculare la stimularea repetitivă cu curenţi faradici a nervilor periferici.

Tratamentul miasteniei grave vizează două obiective majore şi anume: *combaterea stărilor grave* din cursul episoadelor manifeste severe ce pun în pericol viaţa copilului, apelîndu-se la medicaţia anticolinesterazică, după schemele amintite la tratamentul miasteniei nou-născutului şi *evitarea* pe cît posibil a *factorilor ce pot determina apariţia unor noi puseu*, fiind contraindicată totodată şi administrarea unor medicamente ce pot agrava starea bolnavului, cum ar fi anestezicele, medicaţia neuroleptică şi tranchilizantă, antibioticele neurotoxice, unele sulfamide etc.

Se va avea în vedere totuşi că aceste miastenii au un caracter progresiv, adaptarea dozelor medicaţiei anticolinesterazice impunînd astfel creşterea lor progresivă uneori peste limitele lor critice, fapt ce impune asocierea *aldactonei (Spironolactonei)* sau a clorurei de potasiu pentru a le potenţa eficienţa lor.

Formele consecutive unor tumori timice impun practicarea timectomiei.

Unii autori recomandă administrarea şi a ACTH-ului sau cortizonicelor, care pot iniţial agrava crizele miastenice, sau medicaţia imunosupresivă, presupunînd originea autoimună a bolii.

Prognosticul acestei afecţiuni, fără a putea fi evaluat în fiecare caz, sub efectul tratamentului amintit s-a ameliorat simţitor, boala înregistrînd totuşi o letalitate de pînă la 5—6%.

ALTE BOLI MUSCULARE

Sînt cuprinse în acest capitol glicogenozele musculare, miozitele de diferite cauze, bolile musculare de origine traumatică, mioglobinuriile, tumorile musculare, distrofiile musculare toxice iatrogene şi endocrine.

Glicogenozele musculare, făcînd parte din rîndul bolilor metabolice, vor fi discutate în cadrul capitolului respectiv, reţinîndu-se caracterul lor de boli ereditare foarte rare, determinate de deficitele înăscute în unele enzime specifice ţesutului muscular, ce le imprimă în acest mod particularitatea lor de manifestare caracteristică unor boli musculare.

Astfel, din punct de vedere clinic, biologic şi electric ele pot simula manifestările unei distrofii musculare progresive de care se diferenţiază totuşi prin aspectele histologice ale produsului biopsic şi deficitele enzimatice specifice, muşchii fiind infiltraţi adeseori de glicogen.

Din grupul glicogenozelor musculare fac parte tipurile II, V şi VII, care se datoresc unor deficite în enzimele, respectiv, maltaza acidă, fosforilaza musculară şi fosfoglucomutaza musculară. Şi tipurile III şi VI se pot însoţi de manifestări patologice musculare, deficitele enzimatice respective interesînd amilo-1,6-glucozidaza şi respectiv fosforilaza hepatică şi musculară. De altfel tipurile III şi VI se însoţesc frecvent şi de prezenţa infiltratelor glicogenice musculare, pe cînd tipurile II şi III pot prezenta o patologie predominentă sau exclusiv musculară.

Glicogeneza de tip II, cunoscută şi sub denumirea de glicogenoză cardio-musculară, forma predominent cardiacă ca boala Pompe şi cea predominent musculară ca boala Gunther, este glicogenoza cea mai frecventă.

Întreaga patologie a acestei boli este expresia deficitului enzimatic în maltaza acidă lizozomală sau alfa-1-4-glicozidaza acid lizozomială, deficit ce poate determina o glicogenoză cardio-musculară, boala Pompe, caracterizată clinic printr-un debut precoce, din primele luni şi sfîrşit letal în următorii ani prin cardiomegalie, tahicardie, paloare, polipnee, macroglosie, hipotonie musculară, hepatomegalie, întîrziere marcată a dezvoltării psihice, pînă la formele fără participare cardiacă de tip infantil, numai cu hipotonie, macroglosie şi întîrziere în dezvoltarea psihică şi cele tardive, care pot să se confunde cu o miopatie, o distrofie musculară progresivă.

Glicogenozele de tip II exclusiv musculare sînt totuşi foarte rare, fiind lipsite în general de participarea miocardului, hepatomegalie şi macroglosie. Ele mai poartă denumirea de glicogenoze pseudomiopatice sau de boala Gunther, caracterizîndu-se din punct de vedere clinic prin afectarea cu predominenţă a activităţii grupelor musculare de la nivelul coloanei cervicale şi rădăcinilor

Scanned with OKEN Scanner

membrelor, exprimată prin hipotonia şi amiotrofia lor progresivă şi printr-un debut de obicei mai tîrziu, în cursul copilăriei. Totodată mai pot fi întîlnite şi unele tulburări sfincteriene sau ale deglutiţiei, precum şi, în unele cazuri, diminuarea şi chiar abolirea reflexelor osteotendinoase, sau unele manifestări de tip central.

Glicogenoza de tip V, cunoscută şi sub denumirea de boala M. Ardle, se întîlneşte extrem de rar, caracterizîndu-se printr-un deficit în fosforilaza musculară, care poate angaja cu debut în perioada pubertară unele tulburări ale activităţii musculare, mai ales a membrelor inferioare, manifestate prin crampe musculare de intensitate variabilă, proporţionale însă cu intensitatea efortului muscular, contracturile dureroase cedînd odată cu reluarea repausului. Crizele de contractură în numeroase cazuri, în corelaţie cu hipoglicemia întîlnită, se însoţesc adeseori de o mioglobinurie şi absenţa lactacidemiei după efort.

Glicogenoza de tip VII, reprezentată de deficitul în fosfoglucomutază, antrenează o miastenie moderată, însoţită după efort de crampe musculare, cefalee şi greţuri, însoţindu-se totodată de creşterea însemnată a transaminazelor, aldolazelor şi fosfocreatinchinazelor serice, precum şi de reducerea semnificativă a activităţii fosfofructochinazei eritrocitare.

Miozitele, definite ca boli inflamatorii ale muşchilor, sau polimiozite, pot recunoaşte în etiologia lor cauze diverse.

Un grup important îl deţin *formele ce însoţesc bolile de colagen*, care se fac cunoscute în numeroase cazuri prin atingerile difuze musculare manifestate printr-o hipotonie musculară şi o amiotrofie evidente, avînd o origine autoimună. Din acest punct de vedere sînt de remarcat leziunile de degenerescenţă ale fibrelor musculare de tip miogen, pe lîngă cele de tip inflamator întîlnite îndeosebi în cursul dermatomiozitei.

Miozitele mai pot fi determinate şi de unii factori infecţioşi, bacterieni sau virali, *sau de* către *unele infestări parazitare*, cum ar fi trichinoza şi cisticercoza.

În formele de origine infecţioasă, pe lîngă durerile musculare adeseori violente, localizate la nivelul diferitelor grupe musculare, tabloul clinic se însoţeşte sau este anticipat printr-un debut brusc şi de către simptomele infecţioase caracteristice.

O formă rară, cu mod de transmitere autozomal dominant, este reprezentată de *miozita osifiantă progresivă*, sau *boala Munchmeyer*, fiind vorba de o eredopatie al cărei debut clinic se face cunoscut de cele mai multe ori din perioada de preşcolar sau de şcolar mic, cu evoluţie în pusee, ce angajează în primul rînd ţesutul conjunctiv interfascicular şi apoi fibrele musculare prin proces de fibroză osifiantă, concomitent cu angajarea aproape constantă şi a unor leziuni ale ţesutului osos de la nivelul plantelor şi mîinilor, de tipul unor exostoze osteogenetice multiple.

Cu o etiologie mai puţin clară se situează *miozitele fibroase generalizate* sau unele *miozite fibroase localizate.*

Polimiozitele se însoţesc de o simptomatologie foarte apropiată de manifestările întîlnite în cursul distrofiilor musculare, musculatura afectată fiind cea proximală iar deficitele activităţii musculare îmbrăcînd un caracter progresiv. În mod electiv sînt prinşi muşchii gîtului, această patologie însoţindu-se constant de dureri musculare uneori foarte violente şi de retracţii instalate precoce. Diagnosticul lor se precizează prin examenele biopsice, diferenţiindu-se astfel de distrofiile musculare propriu-zise.

Din punct de vedere terapeutic se pot obţine unele ameliorări sau vindecări, în raport de factorii etiologici, prin medicaţia cortizonică sau antiinflamatorie.

Mioglobinuriile sînt de asemenea afecţiuni rare sau excepţionale, recunoscînd în cele mai multe din cazuri un caracter familial şi o origine genetică. Din rîndul lor fac parte : *mioglobinuria paroxistică*, boală familială ce afectează electiv băieţii, cu debut în perioada şcolară şi evoluţie în pusee, caracterizate prin dureri musculare violente, localizate sau generalizate, spontane sau provocate şi însoţite de impotenţă funcţională musculară, putînd fi afectaţi şi muşchii respiratori ; *mioglobinuria familială cu deficit înăscut în carnitină*, însoţindu-se pe lîngă

Scanned with OKEN Scanner

mioglobinuria caracteristică şi de o miopatie progresivă, care poate fi stăpînită prin corticoterapie şi regim bogat în carnitină; *hipertermia malignă cu mioglobinurie*, boală familială mai puţin cunoscută, întîlnită la copiii cu dismorfism facial, care se poate evidenţia clinic prin hipertermie cu mioglobinurie după anestezice de tipul halotanului.

Distrofiile miopatice toxice, iatrogene şi endocrine, deţin un loc însemnat în rîndul bolilor musculare.

Miopatiile cortizonice sînt destul de frecvente, întîlnite în cursul corticoterapiei de durată şi mai ales cu cortizonice cu conţinut în flor, produse de altfel contraindicate la copil.

După tratamente prelungite cu cortizon, unii copii pot prezenta, fără a putea fi explicate mecanismele de producere, o topire a maselor musculare însoţită de o hipotonie şi o scădere însemnată a forţei musculare. Această atrofie musculară cu caracter difuz se însoţeşte obişnuit şi de alte manifestări ale hipercorticismului, regresînd treptat după întreruperea tratamentului.

Miopatia tiroidiană apare ca un semn frecvent în cursul mixedemului congenital, manifestîndu-se clinic printr-o hipertrofie musculară descrisă şi sub denumirea de sindrom Debré-Sémelaigne.

Antimalaricele de sinteză de asemenea pot determina o miopatie care să afecteze şi să evolueze rapid musculatura proximală, obligînd întreruperea imediată a tratamentului cu aceste medicamente.

Vincristina, barbituricele, neurolepticele, intoxicaţiile cu metale grele pot fi cauză determinantă a unor miopatii, leziunile musculare recunoscute printr-o hipotonie musculară evidentă cedînd adeseori după întreruperea medicaţiei respective.

Scanned with OKEN Scanner

14

BOLILE ENDOCRINE

Sistemul endocrin, alături de sistemul nervos, participă într-o corelare foarte strînsă şi o interdependenţă bine definită în toate procesele de integrare şi coordonare ale activităţii organismului.

Folosind căile umorale, prin intermediul hormonilor sintetizaţi la nivelul organelor endocrine sau secretaţi şi la nivelul unor ţesuturi sau organe nespecializate, sistemul endocrin deţine rolul important de a păstra în limite constant normale homeostazia întregului organism, de a induce printr-un sistem de autoreglare toate modificările metabolice impuse de procesele de adaptare, existînd din acest punct de vedere relaţii foarte strînse şi o coordonare bine conturată în cadrul propriu al sistemului endocrin, al complexelor neuroendocrine, al legăturilor dintre glandele endocrine şi celelalte sisteme, aparate, organe şi ţesuturi şi chiar al activităţii celulare.

Aceste aspecte apar cu atît mai pregnante la copil, deoarece în această perioadă a vieţii sistemul endocrin ia parte nemijlocită şi în procesele creşterii şi dezvoltării organismului, în procesele de sinteză moleculară necesare multiplicărilor şi dezvoltării celulare, conducînd în timp la maturizarea biologică a organismului, în diferite etape cînd însăşi organele endocrine şi sistemul endocrin sînt subordonate, alături de celelalte sisteme, aparate şi organe, aceloraşi procese de dezvoltare şi maturizare.

Astfel patologia sistemului endocrin şi neuroendocrin apare mult mai complexă, mult mai frecventă şi de o acuitate mult mai mare în copilărie, chiar dacă bolile endocrine propriu-zise ale copilului sînt mai rar întîlnite şi mai bine conturate clinic.

Delimitînd astfel într-un cadru mai bine precizat bolile endocrine ca manifestări caracteristice ce afectează activitatea organelor endocrine specifice, această patologie se adresează sistemului endocrin specializat precum şi celui neuroendocrin.

Relaţiile foarte strînse dintre sistemul endocrin şi cel neuroendocrin, realizate în principal prin intermediul complexului hipotalamohipofizar cu rol hotărîtor în asigurarea unui control de bază al secreţiei glandelor endocrine, sînt subordonate în esenţă activităţii corticale, sub supravegherea căreia se modelează de fapt întreaga activitate endocrină.

Hipofiza controlînd activitatea celorlalte glande endocrine, la rîndul ei este dependentă sistemului neuroendocrin prin intermediul secreţiilor peptidergice hipotalamice şi aminergice neuronale, constituindu-se prin raporturile morfofuncţionale existente într-un *sistem hipotalamo-neurohipofizar*, reprezentat de fapt de necleii situaţi în zona hipotalamică anterioară, nucleii supraoptici şi paraventriculari, precum şi într-un *sistem hipotalamo-adenohipofizar*, reprezentat de aria hipofiziotropă a lui Halasz, capabilă să elibereze factorii hipofiziotropi de stimulare şi de inhibiţie hormonală hipofizară, cum ar fi factorii de eliberare a hormonilor soma-

Scanned with OKEN Scanner

totrop, melanoforic, gonadotropi foliculizant şi luteinizant, tireotrop, prolactinei, sau de inhibiţie a secreţiei prolactinei, hormonului somatotrop etc.

Glandele endocrine, ca organe specializate, subordonate controlului hipofizar, îşi exercită, alături de sistemul neuroendocrin, funcţiile lor biologice esenţiale prin intermediul secreţiilor lor hormonale, substanţe sintetizate la aceste nivele, eliberate în circulaţie şi transportate pe această cale la nivelul receptorilor specifici, unde îşi vor exercita, după cum subliniază Şt. Milcu, acţiunea lor de control asupra proceselor metabolice complexe, implicate îndeosebi în mecanismele păstrării homeostaziei generale, a asigurării în cursul copilăriei a creşterii şi dezvoltării armonioase, a reproducerii umane în perioada adultă şi a intervenţiei prompte prin inducerea modificărilor metabolice necesare supravieţuirii organismului în condiţii adverse.

În raport cu structura lor bine cunoscută pentru marea majoritate dintre ei, hormonii au fost grupaţi în amine, steroizi şi polipeptide, efectele şi intervenţia lor complexă exercitîndu-se asupra controlului proceselor metabolice din organism, în mod diferenţiat şi cu caracter specific datorită tocmai particularităţilor lor structurale, prin care, de fapt, fiecare hormon se individualizează biochimic. Astfel, acţiunea lor este esenţială în reglarea acestor procese, mai mulţi hormoni putînd acţiona asupra unei singure funcţii. Din acest punct de vedere intervenţia lor poate fi sinergică sau antagonistă, complementară sau de potenţare reciprocă.

În categoria hormonilor cu structură polipeptidică au fost încadraţi şi hormonii glicoproteici, a căror compoziţie chimică nu este încă pe deplin elucidată.

Buna cunoaştere a structurii celor mai mulţi dintre hormoni a permis producerea lor şi pe cale sintetică, precum şi corelarea unor acţiuni cu anumite funcţiuni. Aşa cum se subliniază în continuare de numeroşi autori, este cunoscută în mare parte şi sinteza lor la nivelul glandelor endocrine, precizîndu-se că hormonii cu structură aminică şi sterolică sînt sintetizaţi din precursorii lor răspîndiţi în organism, prin convertirea lor sub acţiunea unor enzime specifice în hormoni, la nivelul sistemului celular endocrin specializat, respectiv pentru hormonii tiroidieni din tirozină şi pentru cei steroizi din colesterol, pe cînd hormonii cu structură polipeptidică ar fi sintetizaţi prin mecanisme analoage sintezei proteinelor specifice, codificate genetic.

La nivelul glandelor endocrine sinteza hormonilor este fie limitată în raport numai cu solicitările impuse de cerinţele proceselor metabolice, aşa cum se citează activitatea secretorie a glandelor paratiroide, pancreasului endocrin şi a corticosuprarenalelor, fie în cantităţi mai mari şi păstraţi sub formă de depozit, aşa cum spre exemplu este evidenţiată glanda tiroidă. De altfel, în condiţiile tehnice actuale, folosindu-se hormonii marcaţi, se poate astăzi determina, cel puţin pentru o parte din ei, producţia lor pe unitatea de timp.

Odată pătrunşi în circulaţia sanguină, pentru a putea ajunge la nivelul receptorilor celulari specifici unde de fapt îşi vor exercita activitatea lor de control, hormonii secretaţi trebuiesc transportaţi pe suportul unor proteine plasmatice, unele dintre acestea păstrînd un caracter de specificitate, de proteine specifice pentru o parte din aceşti hormoni.

La acest nivel, aşa cum se subliniază de către Şt. Milcu, intervenţia lor se poate desfăşura numai după ce s-au combinat cu proteinele specifice din citoplasma şi nucleii celulari respectivi, a căror proprietate constă tocmai din fixarea hormonilor, concentrarea şi activarea lor, unii dintre ei fiind subordonaţi şi unor modificări de ordin structural.

Modalităţile prin care hormonii intervin în procesele intime celulare cu rol de control asupra homeostaziei şi mecanismelor metabolice sînt mult mai complexe şi numai în parte cunoscute, ele fiind explicate prin intervenţia pe care o exercită în inducţia sintezei sau activarea unor enzime, fie la nivelul genomului, stimulînd transcripţia ARN-ului, sau la nivelul ribozomilor stimulînd astfel translaţia, fie prin intermediul sistemelor enzimatice reprezentate de adenilciclază sau fosfodiesterază implicate în desfăşurarea ciclului AMP.

În acelaşi timp, faţă de variaţiile mari ce pot surveni în cursul proceselor metabolice, indiferent prin ce modalităţi ar interveni în

Scanned with OKEN Scanner

desfășurarea normală a homeostaziei organismului, producția și activitatea hormonală sînt subordonate și unor mecanisme de reglare foarte fine, explicate astăzi prin analogia lor cu cele caracteristice sistemelor conexiunilor inverse și de anticipare, sisteme ce își exercită rolul lor de la nivelul scoarței cerebrale, al hipotalamusului și hipofizei, la cel al glandelor endocrine specializate și pînă la cel celular și molecular.

Prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizar, în condiții normale, se exercită și se asigură astfel un control riguros și constant al activității glandelor endocrine, secrețiile lor fiind în același timp dependente descărcărilor lor hormonale circulante prin intermediul cărora este reglat apoi și controlul exercitat de către complexul hipotalamo-hipofizar asupra sistemului endocrin specializat.

Variațiile valorilor circulante și secreția hormonală pe unitatea de timp sînt condiționate în același timp și de solicitările impuse de către procesele intime celulare unde de fapt hormonii își exercită acțiunea lor.

La nivelul țesuturilor și celulelor activitatea endocrină se realizează și prin intermediul sistemului endocrin difuz (SED), reprezentat de către celulele clare ale lui Feyerter, un tip de celule endocrine particulare, derivate din elementele celulare ale crestelor neurale, care își exercită se pare o activitate endocrină autonomă.

În general, glandele endocrine au o origine derivată din cele trei structuri embrionare, adeno și neurohipofiza, precum și medulosuprarenala fiind de origine ectoblastică, pancreasul, celulele endocrine ale tubului digestiv și căilor respiratorii, timusul, tiroida și paratiroidele de origine endoblastică, pe cînd gonadele, aparatul genital și cortico-suprarenalele de origine mezoblastică.

Celulele sistemului endocrin difuz fiind de origine ectodermică sau poate chiar endodermică, ele derivă din elementele celulare ale crestelor neurale, care se separă de tubul neural foarte devreme, înaintea închiderii lui complete din a 28-a zi de viață intrauterină, migrînd apoi în trei direcții pentru a fi reîntîlnite și răspîndite în întregul organism, la nivelul tubului digestiv, pancreasului, glandelor mamare, tiroidei, plexului coroidian, căilor genito-urinare, respiratorii și posibil al hipofizei, timusului, paratiroidelor etc.

Denumite celule clare după aspectul citoplasmei lor, ele se diferențiază de celelalte celule epiteliale printre care sînt dispersate și prin funcțiile și capacitatea lor secretorie hormonală.

După Pages și alți autori, celulele clare ale lui Feyerter conțin în citoplasma lor unele granulații cu rol secretor hormonal, ai căror hormoni secretați sînt diferiți de la nivelul unui organ la altul, diferențiindu-se în același timp și de cei ai glandelor endocrine unde se întîlnesc răspîndite aceste celule.

După locul unde se găsesc dispersate, celulele clare mai poartă și unele denumiri proprii cum sînt *celulele C de* la nivelul tiroidei, hormonul secretat fiind calcitonina ; *celulele G* de la nivelul stomacului, capabile să secrete gastrina ; *celulele L* intestinale cu hormonul lor enteroglucagonul ; *celulele pancreatice* A_1 și A_2 cu hormonii secretați, respectiv gastrina și glucagonul etc.

Totodată, în diverse circumstanțe celulele clare ale lui Feyerter pot determina în diverse organe unele tumori, adeseori asemănătoare, care vor secreta după caz un același hormon sau mai mulți hormoni diferiți, structura lor histologică fiind adeseori de tip trabecular, endocrinoid, sau anaplazic, cu o stromă amiloidă uneori asemănătoare carcinomului medular tiroidian cu celule C.

Distribuția celulelor derivate din crestele neurale nu se limitează numai la nivelele amintite unde se găsesc răspîndite celulele SED. Aceste celule mai pot fi întîlnite în egală măsură, așa cum remarcă M. F. Gontier și colaboratorii săi, și la nivelul ganglionilor spinali, sistemului simpatic, nervilor cranieni, celulelor de susținere a microgliei, leptomeningelor, tecilor Schwann, celulelor mezenhimatoase, osoase și cartilaginoase, îndeosebi a celor ce constituie dermul extremității cefalice, ca și în unele sisteme celulare cum ar fi melanoblastele, odontoblastele, celulele paraganglionare necromatofile sau celulele constituiente ale feocromocitoamelor. În acest mod se poate explica de ce în evoluția unor facomatoze se pot întîlni și unele asocieri de manifestări patologice endocrine, medulosuprarenale spre exemplu.

Scanned with OKEN Scanner

Totodată unele din celulele derivate din crestele neurale pot deţine un grup de proprietăţi principale comune şi anume : ele sînt capabile să secrete o polipeptidă ; să capteze diferite amine cum ar fi catecolaminele şi 5-hidroxitriptamina ; să capteze precursorii acestor amine (A.P.U.) ; precum şi să posede o amino-decarboxilază adaptată, prin care să decarboxileze aceşti precursori, constituindu-se astfel într-un sistem de captare şi decarboxilare a precursorilor aminelor respective, sistem denumit Amin Precursor Uptake and Decarboxylation (A.P.U.D.).

În concluzie, după cum se afirmă de numeroşi autori, sistemul A.P.U.D. ar fi format astfel dintr-un grup de celule derivate din crestele neuronale cu structură şi funcţii diferite din care fac parte : celulele sistemului endocrin difuz (SED) ; melanoblastele, celulele medulosuprarenaliene şi paraganglionare şi îndeosebi unele celule speciale aşa cum sînt celulele de tip 1 ale corpusculului carotidian ; precum şi unele glande endocrine ca paratiroidele, pancreasul insular şi celulele hipofizare secretorii de ACTH, hormon somatotrop de creştere (G.H.) şi hormon melanoforic (M.S.H.).

Depăşindu-se definiţia clasică, hormonii apar astfel ca substanţe sintetizate şi eliberate în circulaţie nu numai la nivelul unor organe specializate, această proprietate deţinînd-o şi alte ţesuturi sau organe, după cum acţiunea lor poate fi şi locală, rolul lor esenţial de reglare a proceselor metabolice fiind mai presus decît cel de a stimula sau inhiba unele activităţi metabolice.

Din rîndul hormonilor fac parte şi catecolaminele, cum sînt dopamina, norepinefrina, epinefrina, sau indolaminele, factori aminici cu rol de mediatori chimici dar şi de neurohormoni, după cum în categoria hormonilor ar mai putea fi incluse şi prostaglandinele, chiar dacă acestea intervin, aşa cum se subliniază de către Şt. Milcu, în modelarea sensibilităţii receptorilor la hormoni.

Catecolaminele, substanţe cu o configuraţie chimică specifică, sînt sintetizate şi eliberate în cadrul sistemului hipotalamohipofizar de către sistemul aminergic complex din regiunea hipotalamică, precum şi de către sistemul similar periferic, existînd o independenţă între sistemul hipotalamohipofizar şi cel periferic deoarece catecolaminele ca atare nu pot depăşi bariera hemocerebrală. La nivelul hipotalamohipofizar catecolaminele, integrate în sistemele aminergice cunoscute, se particularizează mai pregnant, cu rol de coordonare a unor funcţii hormonale, fie în sistemul dopaminergic, exercitînd alături de alţi factori o influenţă însemnată asupra hormonilor gonadotropi şi ai prolactinei, fie în cel adrenergic de stimulare sau inhibiţie, prin acţiunea receptorilor alfa şi respectiv beta-adrenergici asupra producţiei hormonilor corticotropi, somatotropi sau melanoforic.

În sistemul periferic sinteza catecolaminelor se produce la nivelul glandelor medulosuprarenale, precum şi în afara lor, acolo unde mai poate fi întîlnit în mod accesoriu, în condiţii normale sau patologice, ţesutul medulosuprarenal, respectiv la nivelul ţesutului nervos simpatic şi al celulelor cromafine. Această sinteză recunoaşte mai multe trepte enzimatice, pornindu-se de la tirozină la dopa şi dopamină, produs intermediar al norepinefrinei cu rol însă tot atît de important în reglarea neurohormonală, la norepinefrină (noradrenalină) şi epinefrină (adrenalină), pentru ca apoi să fie depozitate pentru a fi şi protejate la nivelul granulaţiilor cromafine citoplasmatice ale celulelor medulosuprarenale sau al terminaţiilor nervoase simpatice, unde sînt inactivate fără a fi degradate prin legarea lor cu ATP-ul. Noradrenalina poate fi produsă de către toate terminaţiile nervoase simpatice. Eliberarea lor se produce sub acţiunea acetilcolinei şi a calciului, pentru a-şi exercita rolul lor prin intermediul alfa şi beta-receptorilor. În acelaşi timp şi în anumite condiţii catecolaminele pot elibera în organism unele substanţe biologic active cum sînt chininele, histamina, serotonina etc., echilibrul adrenergic şi secreţiile acestor mediatori chimici realizîndu-se prin intermediul adenilciclazei, care activată adrenergic catalizează formarea nucleotidului ciclic A.M.P. 3′—5′.

Un rol important al catecolaminelor rezidă din intervenţia lor promptă de a elibera energia necesară organismului în apărarea sa în situaţii de agresiune, modalitatea lor de acţiune la nivel celular, unde sînt depozitate substanţele energogenetice,

Scanned with OKEN Scanner

realizîndu-se prin intermediul A.M.P. 3′—5′ ciclic. Acesta produce glicogenoliza cu eliberarea glucozei în cantităţi mari, prin inhibarea secreţiei insulinei şi a acizilor graşi cu conţinut energetic mare. Totodată pentru a fi menţinut un echilibru funcţional al organismului faţă de noile condiţii impuse, au loc şi unele schimbări în compoziţia ionică a mediului celular şi extracelular.

În astfel de situaţii răspunsul la catecolamine este imediat dar de scurtă durată şi epuizant pentru celule, ţesuturi şi organism, necesitînd adeseori intervenţii din afară pentru a împiedica tulburările şi dezechilibrele pe care organismul nu le-ar mai putea corecta.

În mod obişnuit, prin intermediul catecolaminelor se realizează echilibrul adrenergic necesar organismului în vederea desfăşurării normale a homeostaziei sale, acestea favorizînd răspunsuri prin sistemele alfa şi beta-adrenergice din partea receptorilor respectivi, cu predominenţe caracteristice la nivelul musculaturii patului vascular, arborelui respirator, miocardului, căilor digestive, reno-urinare etc. La nivelul arborelui bronşic, spre exemplu, echilibrul adrenergic ar favoriza un răspuns beta-adrenergic, permiţînd relaxarea musculaturii netede a bronşiilor la adrenalină.

Adrenalina, în general, administrată în orice doză, poate determina atît efecte alfa cît şi beta, pe cînd noradrenalina în doze mici va avea efecte exclusiv alfa şi numai în doze mari efecte beta, răspunsul la dopamină predominînd prin efectele de tip beta.

În cursul astmului, după E. Sutherland, prin lipsa adenilciclazei are loc blocarea receptorilor beta-adrenergici de la nivelul musculaturii netede a bronşiilor, blocaj petrecut şi asupra mastocitelor tisulare producîndu-se astfel o scădere a răspunsului lor la catecolamine, care va permite factorilor agresivi să-şi exercite acţiunea lor prin intermediul mediatorilor de tipul histaminei, serotoninei, plasmochinelor, S.R.S.A, etc., determinînd bronhoconstricţia, edemul, inflamaţia, hipersecreţia, în esenţă criza de astm.

În alte condiţii patologice, catecolaminele pot fi produse în mari cantităţi, aşa cum se întîmplă în cursul unor tumori cromafine. Efectele şi receptorii alfa sînt responsabili de vasoconstricţia generalizată a arteriolelor şi venulelor, hipertensiunea arterială, paloarea consecutivă, precum şi de bradicardia reflexă, iar efectele beta, prin inhibarea activităţii contractile a musculaturii netede a vaselor, bronşiilor, tractului digestiv şi vezicii urinare, de vaso şi bronhodilataţie, constipaţie, disurie, iar asupra miocardului de tahicardia şi tulburările de ritm întîlnite, concomitent cu transpiraţiile excesive, alternanţa acestor efecte fiind condiţionată de predominenţa diferitelor catecolamine hipersecretate.

Catecolaminele sînt metabolizate în organism prin diferite procese enzimatice, o parte din epinefrină şi norepinefrină fiind excretată pe cale renală sub formă liberă, în proporţie de pînă la 7%.

Valorile normale din urină ale epinefrinei sînt între 0,02—0,7 μg/kg corp şi pe zi şi ale norepinefrinei de 0,4—1,6 μg/kg corp şi zi, iar ale normetanefrinei de 0,05—0,6 μg/mg de creatinină urinară şi ale metanefrinei între 0,02—0,16 μg/mg de creatinină urinară, valorile lor urinare, mai ales pentru normetanefrină şi metanefrină fiind mult crescute în cursul feocromocitomului, pe cînd în neuroblastoame şi ganglioneuroame sînt normale sau uşor crescute.

Secreţiile hormonale la nivelul hipotalamohipofizar şi apoi la cel al glandelor endocrine sînt reglate prin mecanisme complexe, în cadrul cărora sistemul hipotalamohipofizar deţine un rol primordial. Acesta, la rîndul lui este supus unui control complex explicat prin mecanismele conexiunilor inverse şi prin intermediul unor factori umorali şi al unor hormoni secretaţi de către sistemul endocrin periferic. Reglarea sistemului hipotalamohipofizar, în acelaşi timp şi în mod caracteristic, se poate realiza şi printr-o amplificare în cascadă, unele secreţii hormonale ale glandelor endocrine păstrînd un caracter de elaborare ciclică, de cele mai multe ori circadiană sau uneori ultradiană.

Hormonii hipofizari cu acţiune directă asupra proceselor creşterii şi a unor activităţi metabolice intervin obişnuit printr-un sistem specific de reglare central, dar şi prin intermediul unor factori metabolici şi hormonali,

Scanned with OKEN Scanner

acest control exercitîndu-se asupra celorlaltor secreţii hormonale în corelare cu fiecare dintre glandele endocrine respective.

Activitatea endocrină poate fi modificată, manifestîndu-se sub diverse aspecte patologice, atunci cînd suferă sinteza şi eliberarea hormonilor, sau sînt tulburate mecanismele lor de reglare, procesele de metabolizare şi sensibilitatea receptorilor hormonali, unde de fapt hormonii se combină cu proteinele specifice citoplasmatice şi ale nucleilor celulari pentru a-şi exercita acţiunea lor, degradarea şi conjugarea lor petrecîndu-se cu predominenţă la nivelul ficatului şi rinichilor.

Patologia endocrină, exprimată sub forma unor entităţi bine definite, sau reunită în cadrul unor sindroame prin cauze uneori mai greu de identificat, poate avea o origine înăscută sau dobîndită, manifestîndu-se fie sub forma unor afecţiuni primare cînd sînt interesate în mod direct glandele endocrine, fie ca boli secundare cînd alterările întîlnite privesc predominent mecanismele de reglare hormonală.

Recunoaşterea manifestărilor patologiei endocrine din stadii cît mai precoce, precum şi a cauzelor care o determină, reprezintă pentru practica medicală un obiectiv esenţial, deoarece condiţiile actuale de investigare ca şi cele terapeutice oferă posibilitatea stăpînirii multora dintre aceste afecţiuni.

În perioada copilăriei, bolile endocrine, deşi sînt mai rar întîlnite decît la alte vîrste, au adeseori o origine înăscută, apărînd ca eredopatii cu mecanisme variate de transmitere, sau ca anomalii congenitale subordonate diferiţilor factori teratogeni din perioada embriogenezei, ce acţionează asupra produsului de concepţie.

Este suficient, din acest punct de vedere, de a fi subliniat rolul pe care îl deţin aberaţiile gonozomiale în determinarea unor endocrinopatii însoţite şi de anomalii somatice sau/şi din partea organelor genitale, cum sînt sindromul Turner şi Klinefelter, a intersexualităţii, sau a sterilităţii mai ales la femei.

Aspecte asemănătoare privind rolul factorilor genetici se întîlnesc şi în cadrul diabetului zaharat, care implică în determinarea lui prezenţa, pe lîngă condiţiile favorizante de mediu, şi a unei anumite concordanţe de ordin genetic, indicele de heritabilitate, după Falconer citat de C. Maximilian, fiind de 70—80% pentru diabetul juvenil şi de 30—40% pentru formele adultului.

Hipotireoza congenitală, o embriopatie mai frecvent întîlnită, presupune de asemenea la originea ei intervenţia unor factori genetici ce ar acţiona prin intermediul unor deficite enzimatice transmise genetic, împiedînd astfel sinteza hormonilor tiroidieni, după cum aceste deficienţe ar putea fi şi urmarea efectelor unor factori teratogeni din perioada primelor luni de viaţă intrauterină.

Patologia endocrină manifestă din perioada de nou-născut sau sugar recunoaşte, aşa cum s-a arătat, drept cauze o origine genetică, implicaţiile unor factori teratogeni, sau în unele cazuri efectele tranzitorii ale excesului sau deficitului hormonal transmis transplacentar din perioada fetală. În acest mod poate fi explicată originea hiperparatiroidei primitive congenitale sau a hipoaldosteronismului congenital, recunoscute ca boli familiale cu mod de transmitere recesiv autozomal, precum şi hipertiroidiile congenitale neo-natale tranzitorii ale nou-născuţilor din mame cu boala Basedow, hipoglicemiile tranzitorii cu hiperinsulinism ale nounăscuţilor din mame cu diabet zaharat, ca şi hipoparatiroidiile neo-natale tranzitorii excepţional întîlnite la copiii proveniţi din mame hiperparatiroidiene sau cu risc mare la naştere. Aceste forme tranzitorii trebuiesc diferenţiate totuşi de hipoparatiroidiile cronice congenitale, care recunosc absenţa glandelor paratiroide şi sînt de fapt eredopatii recesive legate de sex şi respectiv de hipoglicemiile congenitale consecutive hiperinsulinismului determinat de hiperplazia congenitală a pancreasului endocrin. În acest cadru mai pot fi cuprinse şi disgeneziile primitive sau aplazia izolată a hipofizei anterioare.

Interferenţa factorilor genetici cu factorii de mediu reprezintă de fapt bazele etiologice ale multora dintre endocrinopatiile înăscute ale copilului. Din această cauză în numeroase cazuri originea lor este mai greu de a fi definită, cu atît mai mult cu cît anomaliile genetice pot fi perfect mimate de către displaziile determinate de factorii teratogeni

Scanned with OKEN Scanner

reprezentaţi de infecţiile virale, noxele chimice şi medicamentoase, iradieri sau alţi factori fizici etc.

Patologia endocrină dobîndită poate fi determinată de numeroase cauze. Din rîndul lor, cu posibilităţi actuale mai uşor de a fi identificate, se desprind bolile tumorale ale diferitelor glande endocrine, fără a fi neglijat însă şi rolul altor factori. Enumerîndu-i, aceşti factori sînt reprezentaţi de : infecţiile virale, unele infecţii bacteriene, sau prin unii paraziţi sanguini, existînd un anumit tropism pentru unele dintre aceste microorganisme faţă de unele glande endocrine ; carenţele nutriţionale mai ales cea protidică şi lipidică, cu deosebire din perioada de vîrstă mică, în unele substanţe minerale, iod, zinc spre exemplu, sau vitamine, absenţa grăsimilor colesterolice din produsele lactate umanizate ridicînd numeroase întrebări pentru perspectiva sugarilor astfel alimentaţi ; excesul glucido-lipidic generator al obezităţii ; unii agenţi fizici cum sînt iradiaţiile ; traumatismul fizic şi psihic, din care se desprind cu pregnanţă accidentele şi hemoragiile meningo-cerebrale, hemoragiile şi traumatismele diferitelor glande endocrine, precum şi surmenajul sau carenţele afective ; unele substanţe toxice sau medicamentoase, subliniindu-se din acest punct de vedere efectele nefavorabile ale corticoterapiei de durată.

Chiar dacă este mai puţin cunoscută intervenţia nefavorabilă a factorilor imunologici, rolul lor nu trebuie totuşi subestimat.

Mai pot fi enumerate printre aceste cauze stările foarte grave toxicoseptice care se pot face vinovate, pe lîngă dezordinile tranzitorii foarte severe ale producţiei şi mecanismelor de reglare hormonală întîlnite mai ades la vîrste mici, şi de unele tulburări în timp ale activităţii sistemului endocrin.

Modalităţile prin care aceşti factori pot interveni, determinînd tulburări grave în structura şi activitatea glandelor endocrine, sînt complexe, iar leziunile produse pot afecta în condiţii grave glandele respective ca organ, anumite structuri tisulare, unele celule specializate, sau numai activitatea moleculară de biosinteză a hormonilor.

Mecanismele patogenice prin care se produc toate aceste tulburări sînt de asemenea complexe şi mai puţin explicate încă, dacă ţine seama de rolul pe care îl deţine sistemul hipotalamohipofizar în mecanismele de reglare a activităţii sistemului endocrin, interrelaţiile dintre diferitele glande endocrine, particularităţile secretorii hormonale ale fiecăreia dintre aceste glande, capacitatea de pătrundere a hormonilor în celulele sistemului receptor specific periferic, integritatea răspunsului lui la stimulii hormonali respectivi etc.

Fie că este vorba de o patologie legată de suferinţa directă a glandelor endocrine sau numai de tulburarea mecanismelor de reglare hormonală, în cursul copilăriei manifestările clinice ale bolilor endocrine nu sînt condiţionate numai de dereglările produse de către deficitul sau secreţiile hormonale în exces, a căror influenţă pentru fiecare glandă endocrină sau categorie de hormoni se exercită cu predominenţă asupra acelor activităţi şi procese metabolice în care se integrează ca factori esenţiali de reglare a lor.

Copilăria se derulează pe o perioadă îndelungată de vîrstă, cînd întregul organism este subordonat unor procese intense, continue şi specifice de ordin metabolic, necesare creşterii, dezvoltării şi maturizării lui, cînd sînt implicate în mod diferenţiat procesele de sinteză moleculară, în raport cu structurile celulare şi tisulare ale fiecărui organ şi aparat.

Luînd în consideraţie aceste aspecte, numeroase boli endocrine cu debut timpuriu se pot însoţi astfel şi de tulburări importante ale creşterii şi dezvoltării somatice, manifestate cel mai ades sub forma unor nanisme, ce pot fi la rîndul lor armonioase sau disarmonice. Din acest punct de vedere, apreciindu-se rolul direct pe care îl deţin sistemul hipotalamohipofizar şi hipofiza prin intermediul factorilor de eliberare şi respectiv de sinteză a hormonului somatotrop în procesele creşterii şi dezvoltării somatice, tulburările respective apar mult mai pregnante în cursul patologiei acestui sistem.

Totodată, procesele patologice ce afectează sistemul endocrin gonadotrop şi glandele sexuale se fac cunoscute clinic şi prin manifestări ce interesează grăbirea sau întîrzierea apariţiei pubertăţii şi a maturizării sexuale.

Scanned with OKEN Scanner

Legat de tulburarea posibilă a proceselor metabolismului proteic şi a sintezelor moleculare, manifestările patologice ale unor boli endocrine din perioada de sugar mic se pot face vinovate prin evoluţia lor şi de grave consecinţe privind dezvoltarea sistemului nervos central, aşa cum se întîmplă în cursul hipotireozei congenitale, care nedepistată şi netratată precoce va evolua implicit şi ireversibil spre cretinismul tireopat.

Caracterul de mare gravitate al dereglărilor metabolice consecutive patologiei endocrine întîlnite în cursul copilăriei este cu atît mai semnificativ cu cît vîrsta copilului este mai mică, deoarece în această perioadă sistemul de control endocrin şi al homeostaziei generale este mai puţin dezvoltat, iar activitatea şi procesele metabolice sînt mult mai intense, în raport cu cerinţele impuse tocmai de procesele creşterii şi dezvoltării. De aceea, hiper şi hipoglicemia, hipocalcemia, pierderile de sare, sau alte dereglări metabolice, determinate prin tulburări de ordin hormonal, sînt greu tolerate, manifestările lor îmbrăcînd un caracter de mare urgenţă prin sfîrşitul rapid şi adeseori fatal pe care îl pot urma.

În raport cu momentul intervenţiei factorilor patologici, bolile endocrine ale copilului pot cunoaşte un debut de la naştere, sau în cursul diferitelor perioade ale copilăriei, manifestările lor clinice urmînd o simptomatologie caracteristică patologiei glandelor endocrine afectate şi a tulburărilor metabolice însoţitoare.

Progresele pe care endocrinologia le-a însumat în ultimul timp nu pot fi indiferente medicului pediatru, pentru că el este dator să recunoască cît mai precoce orice manifestare patologică din acest domeniu şi uneori chiar să aplice unele măsuri de urgenţă, chiar dacă în mod firesc va solicita de fiecare dată sprijinul specialistului endocrinolog. Din această cauză am considerat necesar a prezenta în continuare unele capitole mai importante legate de bolile endocrine ale copilului.

Patologia hipotalamusului şi a hipofizei

Hipotalamusul şi hipofiza, prin conexiunile lor neurovasculare şi interrelaţiile funcţionale foarte strînse, exprimate în principal de către hormonii neurohipofizari, factorii hipofiziotropi de stimulare (releasing factors — R.F.) sau inhibitori (inhibiting factors — I.F.) şi respectiv hormonii hipofizari, deţin un rol esenţial în asigurarea controlului de bază al secreţiilor hormonale ale glandelor periferice, în păstrarea homeostaziei endocrine.

Mai buna cunoaştere a structurii şi funcţiei hipotalamusului şi în mod deosebit izolarea şi obţinerea pe cale sintetică în ultimul timp a numeroşi factori hipofiziotropi, secretaţi de către sistemul hipotalamo-hipofizar, au permis o mai bună delimitare a patologiei acestuia de cea a hipofizei, concomitent cu îmbunătăţirea şi a condiţiilor terapeutice actuale. Se poate vorbi astfel de o patologie proprie a hipotalamusului faţă de cea a hipofizei, chiar dacă activitatea hipofizei este subordonată sistemului hipotalamo-hipofizar, care ar reprezenta de fapt căile principale de comunicare dintre sistemul nervos şi cel endocrin.

Hipotalamusul, prin structura sa neurohormonală formată din numeroşi nuclei cu funcţii secretorii hormonale, este capabil să coordoneze împreună cu hipofiza întreaga activitate endocrină, precum şi în mod direct prin sistemele sale specifice, receptoare şi efectoare, principalele activităţi metabolice şi funcţii autonome. Din acest punct de vedere hipotalamusul deţine, prin intermediul chemoreceptorilor săi specifici, un rol important şi în coordonarea activităţii centrilor setei şi a secreţiei de vasopresină (ADH), a centrilor foamei şi săţietăţii, ai termoreglării etc.

În coordonarea homeostaziei endocrine, sistemul hipotalamohipofizar îşi exercită activitatea sa prin intermediul sistemului hipotalamoneurohipofizar şi cel hipotalamo-adenohipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul hipotalamoneurohipofizar, format din nucleii situați în porțiunea hipotalamică anterioară, cei supraoptici și paraventriculari, participă la sinteza vasopresinei, hormonului antidiuretic (ADH) cu conținut în arginină și rol preponderent de a păstra apa în organism, precum și a ocitocinei, cu lanț peptidic din lizină și acțiune ocitocică asupra musculaturii netede.

Sistemul hipotalamoadenohipofizar este reprezentat de acei neuroni secretori peptidergici situați în zona hipofiziotropă a lui Halasz, care intervin în sinteza factorilor hipofiziotropi adenohipofizari cu rol de inhibare sau stimulare și mecanisme de acțiune la nivelul membranei celulelor adenohipofizare pentru a activa sistemele enzimatice, adenilciclaza și fosfodiesteraza, implicate în desfășurarea AMP-ului ciclic necesar sintezelor și eliberării hormonilor hipofizari.

Așa cum se subliniază de numeroși autori, din acest punct de vedere, factorii fiziotropi ar trebui să fie secretați cu caracter de specificitate pentru fiecare hormon hipofizar în parte, identificîndu-se și sintetizîndu-se de altfel pînă în prezent un număr însemnat din rîndul factorilor stimulatori și chiar ai celor cu activitate inhibitorie.

Există mai multe tipuri de celule adenohipofizare, fiecare probabil sintetizînd hormonii lor proprii. Aceste celule au fost împărțite inițial în celule cromofobe, eozinofile și bazofile, din rîndul cărora s-au identificat șapte tipuri de celule.

Celulele eozinofile sau acidofile, denumite și *alfa,* sînt responsabile de producerea hormonilor somatotrop (STH) și prolactina, denumit și hormonul mamotropic, sinteza și eliberarea lor fiind sub controlul stimulator sau de inhibare al factorilor hipofiziotropi identificați cum ar fi factorul de eliberare a hormonului de creștere sau somatotrop (GARF sau SRF) și al somatostatinei (SIF) și respectiv factorii de eliberare și de inhibiție a secreției prolactinei (PRF și PIF).

Celulele bazofile, în raport cu particularitățile funcțiilor lor secretorii, au fost diferențiate în: *celule beta-1* cu rol secretor pentru h. stimulator melanoforic (MSH) și h. adrenocorticotrop (ACTH); *celule beta-2* pentru h. tireotrop (TSH); *celule delta-1* pentru h. gonadotrop luteinizant (LH); *celule delta-2* pentru h. stimulator foliculizant (FSH). Din rîndul factorilor hipofiziotropi identificați pînă în prezent, cu rol de stimulare a secreției acestor hormoni adenohipofizari, le-ar corespunde factorul de eliberare a h. melanoforic (MRF), factorii alfa și beta de eliberare a h. corticotrop (CRF alfa și beta), factorul de eliberare a h. tireotrop, precum și factorul cu acțiune asupra FSH, dar mai ales asupra LH, obținut și pe cale sintetică (LF/FSH-RH).

Celulele cromofobe, împărțite la rîndul lor în două grupe și anume celule *beta-3* sau *gama* și *celule primordiale* sau stem, prin intermediul celulelor *beta-3,* apropiate ca structură de celulele *beta-1,* ar interveni în eliberarea ACTH-ului, pe cînd celulele stem nediferențiate ar prezenta un caracter nesecretor.

Hipofiza, situată în șaua turcească și legată prin tija hipofizară de hipotalamus, este atașată eminenței mediane a creierului, fiind formată din doi lobi, lobul posterior, retrohipofiza sau neurohipofiza și lobul anterior, hipofiza anterioară sau adenohipofiza. Acești lobi au fiecare o origine embriologică diferită, lobul posterior derivînd din infundibulul diencefalului, iar hipofiza anterioară din ectodermul stomei, respectiv din punga lui Rathke.

După naștere, în perioada imediat următoare, mai pot persista unele vestigii de conexiuni ale pungii lui Rathke cu cavitatea ovală primitivă, locul din care derivă hipofiza, resturi capabile, ulterior, în cursul copilăriei, să se dezvolte ca tumori, cunoscute sub numele de craniofaringioame.

Neurohipofiza, urmare structurii sale anatomo-funcționale, prezintă numeroase conexiuni directe cu un traiect mare de fibre nervoase a căror origine derivă din nucleii supraoptic și paraventricular ai hipotalamusului anterior, fiind se pare lipsită totuși de capacitatea unor sinteze hormonale. Mai degrabă, ea ar reprezenta, după numeroși autori, locul de depozitare, eliberare și transport a neurohormonilor hipotalamici, vasopresina și oxitocina, prin intermediul

Scanned with OKEN Scanner

neurofizinei, o proteină secretată de neurohipofiză cu o foarte mare afinitate pentru aceşti hormoni, precum şi a factorilor de eliberare hipofiziotropi.

Adenohipofiza păstrează legături cu hipotalamusul numai de ordin vascular prin intermediul tijei hipofizare şi al factorilor hipofiziotropi, fiind structurată histologic, în raport cu caracterul lor secretor, în cele 6 tipuri de celule secretorii, a căror activitate secretorie şi modalităţi de control din partea hipotalamusului au fost amintite.

Hormonii secretaţi de hipofiza anterioară îşi exercită acţiunea lor directă fie asupra unor glande endocrine cum sînt h. tireotrop (TSH) asupra tiroidei, adrenocorticotropul (ACTH) asupra corticosuprarenalei, h. luteinizant (LH) şi foliculostimulator (FSH) asupra gonadelor, fie asupra unei mari varietăţi de celule din organism răspîndite în cele mai multe dintre organe, cum ar fi h. somatotrop sau de creştere (STH sau GH), prolactina (HP) şi h. melanocit stimulator (MSH).

Hormonul somatotrop sau de creştere (STH sau GH), o proteină cu o structură formată din 188—190 de acizi aminaţi, se diferenţiază de ceilalţi hormoni hipofizari şi prin specificitatea sa de specie, o acţiune metabolică efectivă la om prezentînd-o numai hormonul de creştere al primatelor. De aceea, la copil, în mod obişnuit se foloseşte hormonul uman obţinut din hipofiza recoltată la autopsie.

Aşa cum s-a mai arătat, producţia sa, prezentă încă din perioada fetală, se află sub controlul factorilor stimulatori şi inhibitori hipofiziotropi hipotalamici, SRF sau GHRF şi SIF, respectiv somatostatina, care inhibă secreţia de STH şi ar putea fi folosită, după A. M. Di George, în tratamentul unor afecţiuni asociate cu un exces de secreţie a STH, cum ar fi acromegalia, gigantismul şi angiopatia diabetică, dar mai ales retinopatia.

STH secretat în exces poate determina la copil apariţia gigantismului şi a acromegaliei la adult, pe cînd deficitul în eliberarea lui, întîrzierea creşterii şi nanismul.

Acţiunea sa se exercită în principal asupra stimulilor periferici ai creşterii, intervenind asupra metabolismului general şi al sintezei proteice, a eliberării acizilor graşi din adipocite, a retenţiei de apă şi Na, rezorbţiei tisulare a fosforului şi creşterii calciuriei. El acţionează cu efect anti-insulinic, inhibînd utilizarea glucozei şi stimulînd secreţia glucagonului, după cum secreţia STH-ului este reglată neurohormonal şi metabolic, fiind stimulată de hipoglicozemie, creşterea plasmatică a argininei, administrarea de L-Dopa sau scăderea pragului plasmatic al acizilor graşi liberi. Administrat la diabetici poate produce o hiperglicemie marcată şi acidocetoză. De asemenea, favorizează pătrunderea în celulă a acizilor aminaţi, intervenind în sinteza ARN-ului ribozomal şi mesager şi a ADN-ului.

STH-ul acţionează prin intermediul somatomedinei, factorul de sulfatare a condroitinei-sulfat, asupra cartilagiilor de creştere şi în mod deosebit asupra condrogenezei, faţă de care deţine un rol fundamental, intervenind totodată şi asupra maturării dentiţiei.

Somatomedina este un complex polipeptidic cu greutate moleculară relativ mică, care ar fi sintetizată sub acţiunea STH la nivelul ficatului şi rinichilor sau al altor organe, deficitele marcate în STH însoţindu-se şi de nivele scăzute ale somatomedinei.

Intervenţia STH-ului în procesele creşterii şi dezvoltării somatice normale se exercită sub un control genetic de tip plurifactorial, activitatea endocrină fiind în acelaşi timp condiţionată de aportul nutriţional şi unii factori patologici.

Concentraţiile serice ale STH sînt mici, de ordinul a cîteva nonagrame şi foarte variabile în cursul aceleeaşi zile, absenţa sau pragurile sub 6 nonagrame la 15 ; 30 ; 45 şi 60 de minute după stimularea eliberării lui prin testele cu arginină monocloridă sau insulină sugerînd un deficit al rezervelor sale hipofizare sau de eliberarea lui.

Variaţii ale unor concentraţii mai mari, în condiţii fiziologice, pot fi întîlnite în perioada de sugar mic, la băieţi şi în cursul pubertăţii, în timpul somnului, după stresuri psihice sau în cursul inaniţiei.

Concentraţiile sale serice şi rezervele hipofizare sînt absente sau scăzute sub 0,2 nonagrame % ml ser şi rămîn sub 6 ng după probele de stimulare ale eliberării lui

Scanned with OKEN Scanner

în cursul nanismului hipofizar, în stările de insuficiență hipofizară de origine tumorală sau după tratamente cu radioizotopi, ca și în cursul mixedemului, pe cînd în cursul gigantismului și al acromegaliei valorile lui sînt excesive, de ordinul a zecilor sau chiar 100—300 ng, în cursul acromegaliei fiind crescute și valorile prolactinei.

Este excretat în cantități nesemnificative, care pot fi totuși dozate în urina totală din 24 de ore.

Prolactina (HPr) a fost separată de curînd de hormonul creșterii uman, fiind denumită și hormonul mamotrop sau mamotropic.

Este un hormon polipeptidic ale cărui acțiuni sînt mai puțin cunoscute, deși sînt mai bine stăpînite mecanismele lui de eliberare și control din partea factorilor amintiți hipofiziotropi ai hipotalamusului.

Injectată la animalele hipofizectomizate determină unele acțiuni metabolice similare STH-ului. Ar putea prezenta astfel și la om unele efecte metabolice asupra creșterii, comune cu cele ale STH-ului, dar nu atît de manifeste. Celelalte acțiuni posibile se exercită la femeile mature asupra ovarului cu caracter luteotrofic, precum și asupra inițierii și întreținerii lactației, fără să fie cunoscute unele acțiuni la bărbați.

Nivelele serice la copil ca și la adulții de ambele sexe sînt între 5—20 ng/ml, exceptînd nou-născutul la termen, sugarul mic și femeia gravidă, la care valorile serice sînt foarte crescute. Cele mai mari cantități de prolactină se găsesc în lichidul amniotic.

Valorile sale serice pot înregistra nivele crescute cu caracter patologic în cursul suferinței hipofizei, a unor tumori sau dezordini ale hipotalamusului, după cum în cursul hipotiroidismului primar aceste nivele sînt crescute alături de cele ale tireotropinei (TSH). Nivele crescute mai sînt întîlnite și în cursul acromegaliei.

Clorpromazina determină o creștere a eliberării în circulație a prolactinei, pe cînd L-Dopa o scădere. Administrarea factorului hipotalamic de stimulare a tireotropinei de asemenea determină o creștere a nivelelor serice ale prolactinei, lipsa unui astfel de răspuns reprezentînd un bun indiciu pentru precizarea unei suferințe a hipofizei în diagnosticul diferențial cu o eventuală patologie a hipotalamusului.

Hormonul melanotrop, sau melanoforic, de stimulare (MSH), este reprezentat prin cele două tipuri, alfa și beta, formate din 13 și respectiv 22 de acizi aminați, identici în parte cu cei ai ACTH-ului, fără să prezinte însă o activitate corticotropă.

Acest hormon deține rolul important, mai ales tipul beta, în sinteza melaninei, fiind astfel considerat ca hormonul principal al pigmentării.

Este sintetizat de aceleași celule hipofizare beta-1 implicate și în sinteza ACTH-ului. De aceea, în cursul bolii Cushing, al bolii Addison sau al sindroamelor adrenogenitale, alături de creșterea nivelelor serice ale ACTH-ului, pot fi întîlnite valori crescute și ale MSH-ului, fără ca secreția lor să crească prin inducerea hipoglicemiei la administrarea insulinei, cînd de fapt vor crește numai valorile ACTH-ului.

Corticotropina, sau adrenocorticotrophormonul (ACTH), este un polipeptid în structura căruia sînt cuprinși 39 de acizi aminați.

Corticotropina acționează în principal asupra cortexului suprarenal, intervenind în stimularea dezvoltării lui și a sintezei și eliberării hormonilor gluco-corticosteroizi și androsteroizi, exercitînd o influență mai redusă asupra stimulării sintezei mineralocorticoizilor.

Hipofiza anterioară acționează astfel prin intermediul ACTH-ului asupra structurii compoziției și activității echipamentului enzimatic al suprarenalelor, determinînd în condițiile unor excese patologice de eliberare a ACTH-ului hiperplazia lor, sau o insuficiență suprarenaliană secundară atunci cînd aceste secreții sînt deficitare.

Secreția corticotropinei este dependentă controlului factorilor specifici hipofiziotropi, realizîndu-se în condiții fiziologice o eliberare în circulație a ACTH-ului cu caracter circadian, al cărui ritm maxim este dimineața iar cel minim seara.

Scăderea valorilor plasmatice ale cortizolului, stressurile psihice sau cel chirurgical, ca și febra determinată de toxinele bacteriene stimulează secreția ACTH-ului, pe cînd nivelele crescute de cortizol pot reduce producția lui.

În condiții normale valorile serice ale ACTH-ului la copil sînt între 20—30 pg

Scanned with OKEN Scanner

în jurul orei 9 dimineaţa şi 8 pg seara, la nou-născut aceste nivele fiind mai crescute pînă la 60 pg/ml dimineaţa.

În cursul bolii Addison şi a bolii Cushing de origine centrală, dozarea radioimunologică a ACTH-ului pune în evidenţă nivele serice foarte crescute de pînă la 300—500 pg/ml, concomitent cu creşterea şi a valorilor MSH-ului, creşteri importante ale nivelelor ACTH-ului, fără modificarea celor ale MSH-ului, înregistrîndu-se în cursul stressurilor psihice.

Determinarea rezervelor hipofizare de ACTH se pot realiza cu ajutorul testelor de stimulare cu metopiron sau insulină şi cele de inhibiţie cu dexamethazon.

Hormonul tireotrop, sau tireotropina (TSH), este o glucoproteină cu greutate moleculară în jur de 26 000, secretat de către celulele beta-2 ale adenohipofizei, a cărui structură chimică nu este încă bine cunoscută.

Eliberarea lui este coordonată de nivelele serice ale hormonilor glandei tiroide sub controlul factorului de eliberare hipofiziotrop TRF, primul factor hipotalamic izolat de fapt.

Tireotropina îşi exercită în principal acţiunea sa asupra structurii şi activităţii glandei tiroide, intervenind în stimularea dezvoltării foliculilor tiroidieni şi a vascularizaţiei tiroidei, precum şi în stimularea eliberării hormonilor tiroidieni. TSH va determina astfel o creştere a producţiei iodinei şi a clearance-ului plasmatic al iodidului, a formării iodotironinei, a proteolizei tireoglobulinei cu eliberarea în final de către tiroidă a tiroxinei şi triiodotironinei. În acelaşi timp, nivelele serice crescute ale tiroxinei şi triiodotironinei pot inhiba eliberarea hormonului tireotrop prin intermediul TRF-ului, factor ce intervine şi în procesele de eliberare a prolactinei.

Nivelele serice ale tirectropinei sînt în medie de 5 μU/ml, putînd creşte în condiţii patologice la valori foarte mari, aşa cum se întîmplă în cursul unor hipertiroidii, a mixedemului primar, a unor tireopatii consecutive deficitelor enzimatice de sinteză a hormonilor tiroidieni, după tiroidectomii sau după administrarea de anti-tiroidiene de sinteză, după cum ele pot să apară scăzute în mixedemul de origine centrală, în cursul unor insuficienţe hipofizare.

Hormonii gonadotropi cuprind două glicoproteine specifice cu structură chimică încă necunoscută, fiind vorba de hormonul foliculo-stimulant (FSH) şi hormonul luteinizant (LH), fiecare dintre ei proveniţi din două subunităţi alfa şi respectiv beta.

Subunităţile alfa ale acestor doi hormoni sînt foarte apropiate de TSH, pe cînd *subunităţile beta* îşi păstrează caracterul diferenţiat al acţiunii lor hormonale de gonadotrofine adenohipofizare specifice.

Secreţiile semnificative şi acţiunea efectivă a acestor hormoni se fac cunoscute abia din perioada prepubertară şi la pubertate, fiecare dintre ei contribuind, prin acţiunea lor specifică petrecută asupra gonadelor, la dezvoltarea activităţii şi maturizării lor. Pubertatea este legată tocmai de acţiunea intensă corespunzătoare dezvoltării secreţiilor hormonale gonadotrope hipotalamo-hipofizare, exercitată prin intermediul acestor hormoni gonadotropi.

FSH-ul este astfel capabil de a stimula la fete dezvoltarea foliculilor ovarieni, iar la băieţi gametogeneza, deţinînd astfel un rol important în dezvoltarea structurală a ovarului şi respectiv a testiculilor.

LH-ul, aşa cum se subliniază în literatura actuală, are o acţiune hormono-genetică, potenţînd acţiunea FSH de maturare foliculară a ovarului, secreţia estrogenică, ovulaţia şi transformarea foliculului în corp galben, promovînd astfel luteinizarea ovarelor precum şi secreţia progesteronului. La băieţi stimulează spermatogeneza indusă de FSH, maturizarea activităţii celulelor lui Leydig şi implicit secreţia lor de testosteron.

Activitatea secretorie a hipofizei privind hormonii gonadotropi se află de asemenea sub controlul unor factori hipofiziotropi ai hipotalamusului, existînd probabil pentru fiecare dintre aceşti hormoni factori stimulatori specifici. Pînă în prezent a fost identificat şi sintetizat numai factorul stimulator luteinizant (LRH), o decapeptidă care îşi exercită acţiunea sa predominent asupra LH-ului dar şi faţă de FSH, fără să fie probată însă o acţiune atît de evidentă, aşa cum ar exercita-o spre exemplu TRF-ul faţă de tireotropină. Înregistrarea totuşi a unor creşteri marcate a valorilor serice ale acestui factor, reprezintă pentru interpre-

Scanned with OKEN Scanner

tarea datelor patologice un factor important de apreciere a eventualelor disfuncţii survenite în cadrul axului hipotalamo-hipofizar-gonadic, după cum în condiţiile unor deficite în secreţia hormonilor gonadotropi să apară manifestările unor insuficienţe gonadice secundare.

În cursul copilăriei prezenţa hormonilor gonadotropi poate fi pusă în evidenţă în circulaţia sanguină încă din perioada preşcolară şi de şcolar mic, dar pragurile lor serice sînt bineînţeles abia dozabile. Abia la pubertate şi apoi în cursul adolescenţei, anunţată de fapt de către procesele însăşi ale maturizării activităţii hormonale sexuale, aceşti hormoni sînt secretaţi în cantităţi asemănătoare vîrstei adulte. Astfel după această perioadă, la fete secreţia LH-ului şi a STH-ului urmează o oscilaţie ciclică corespunzătoare fazei foliculare cu un vîrf maxim ovulator şi nivele apoi mai reduse în faza luteală, pentru ca la băieţi secreţia lor să se păstreze în limitele unor nivele constante.

Nivele serice corespunzătoare vîrstei adulte pentru aceşti hormoni pot fi întîlnite la copil în cursul pubertăţii precoce sau în cursul stărilor patologice determinate de factori centrali hipotalamohipofizari, pentru ca valorile lor scăzute să fie întîlnite în cursul pubertăţii întîrziate, al unor insuficienţe hipofizare, sau al unor tumori hipofizare.

Aceşti hormoni, în aceleaşi condiţii de vîrstă sau al unor stări patologice asemănătoare celor amintite, pot fi detectaţi şi în urină, cu aceleaşi variaţii normale sau patologice şi oscilaţii ciclice particulare fetelor. Astfel, la copil pînă la pubertate, limitele normale ale valorilor hormonilor gonadotropi totali din urina din 24 de ore pot oscila între 3 şi 6 u. şoarece, după care în perioada de adolescenţă la băieţi să varieze între 10—20 u.ş., iar la fete între 10—25 u.ş. în a 14-a zi a ciclului şi între 5—15 u.ş. în cea de a 21-a zi, pentru ca valorile lor scăzute în condiţii patologice să se întîlnească în cursul tumorilor hipofizare cu involuţia tractului genital, pe cînd cele crescute în cursul disgeneziilor gonadale, cu insuficienţă gonadală primară.

Bolile hipotalamusului şi ale hipofizei se datoresc unor cauze variate, fiind expresia fie a unor leziuni organice, fie numai a unei patologii funcţionale.

Hipotalamusul, consecutiv structurii şi funcţiilor sale complexe pe care le deţine cu rol secretor neuroendocrin sau de factori hipofiziotropi şi de control al activităţilor vegetative şi metabolice, se va exterioriza de cele mai multe ori, în condiţii patologice, printr-un mănunchi de manifestări de ordin neurologic şi endocrin. Asocierea acestor sindroame, întîlnită în cele mai multe din cazuri, se datorează pe de o parte alterărilor produse asupra funcţiilor de control neurovegetativ şi metabolic pe care le exercită, cărora li se pot asocia şi alte manifestări neurologice prin leziunile din vecinătate, iar pe de altă parte modificărilor patologice survenite în însăşi activitatea sa endocrină, de sinteză a unora din neurohormoni şi a factorilor adenohipofiziotropi hipotalamici.

Patologia hipotalamusului, predominată de manifestările endocrine atunci cînd este afectată în principal activitatea secretorie a neurohormonilor, poate fi recunoscută prin manifestările proprii ale tulburărilor legate de sinteza şi eliberarea hormonului antidiuretic, arginin-vasopresina, identificîndu-se clinic fie cu diabetul insipid, fie cu sindromul de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic.

Din acest punct de vedere retrohipofiza nu deţine decît rolul de depozitare a acestor hormoni, iar pentru ceilalţi neurohormoni, cum sînt oxitocina şi catecolaminele secretate de către hipotalamus. Aşa cum se subliniază şi de către C. Ioaniţiu şi M. Coculescu, nu se cunosc boli corespunzătoare unor tulburări survenite în activitatea lor.

Sindroamele endocrine de origine hipotalamică, în cadrul cărora este afectată cu predominenţă activitatea de sinteză şi eliberare a factorilor adenohipofiziotropi cuprind mult mai numeroase posibilităţi de manifestare cu caracter patologic, fiind condiţionate de interesarea unora sau mai multora dintre aceşti factori şi de momentul cînd are loc intervenţia diferitelor cauze patologice în determinarea tulburărilor respective.

Sînt citate din rîndul acestor afecţiuni, spre exemplu, pubertatea precoce neurogenă şi idiopatică, hipogonadismul hipotalamic

Scanned with OKEN Scanner

asociat fie cu obezitatea, constituindu-se sub forma sindromului adipozogenital Babinski-Fröhlich, fie sub forma anorexiei nervoase însoţită în aceste cazuri de emacierea bolnavului, sau sub forma unor entităţi individualizate cum ar fi : anorexia neurogenă, încadrată de alţi autori sub denumirea de caşexie hipofizară ; amenoreea psihogenă ; nanismul psihosocial prin carenţă afectivă ; unele boli genetice mai complexe din rîndul cărora fac parte sindromul Laurence-Moon-Biedl şi sindromul Kalman ; precum şi sindromul secţiunii tijei hipofizare determinat de un grup de factori ce pot interveni în întreruperea circulaţiei porte hipotalamo-hipofizare şi a tractului supraopticohipofizar prin intermediul cărora se realizează dependenţa activităţii hipofizei faţă de hipotalamus.

Din punct de vedere clinic, o parte însemnată a bolilor hipotalamusului, prin intricarea manifestărilor neurologice cu cele caracteristice patologiei endocrine, se constituie ca entităţi neuroendocrine. În aceste cazuri, ca şi în formele predominate de sindroamele neurologice, simptomatologia întîlnită este condiţionată de alterările produse asupra zonelor şi centrilor de control vegetativ simpatico-parasimpatic, precum şi asupra zonelor de control metabolic şi al comportamentului dependent hipotalamic, constînd din hipo sau hipertermie, tulburări vasomotorii, tensiune arterială oscilantă, modificări ale ritmului pulsului şi respectiv inversarea ritmului somnului, pierderea controlului săţietăţii şi a apetitului prin instalarea anorexiei sau bulemiei, alterarea controlului asupra setei, precum şi unele tulburări comportamentele de ordin emoţional. În condiţiile asocierii unor leziuni extinse zonelor din vecinătate, se pot asocia şi unele manifestări piramidale de tip central, sau extrapiramidale, oculare şi chiar manifestările caracteristice sindromului de hipertensiune intracraniană.

În precizarea diagnosticului bolilor hipotalamusului, un aport însemnat îl aduc unele investigaţii privind funcţia lui secretorie neurohormonală şi de factori hipofiziotropi, prin dozări biologice şi radioimunologice sau unele teste directe sau de diferenţiere în raport cu activitatea hipotalamusului.

Investigarea activităţii secretorii a neurohormonilor se poate realiza prin dozarea serică a vasopresinei şi eventual a neurofizinei, proteina specifică de transport a vasopresinei, precum şi prin unele teste cum sînt cele la vasopresină, nicotină, sau testul setei şi clearance-ul osmotic al apei libere.

Valorile normale ale vasopresinei plasmatice sînt între 0,25—10 μU/m, fiind condiţionate de gradul de hidratare a copilului, iar testul la vasopresină este pozitiv pentru evidenţierea unui diabet insipid hipotalamic, cînd după administrarea unei doze minime de vasopresină concentraţia urinară creşte odată cu instalarea efectului anti-diuretic.

Activitatea secretorie a factorilor hipofiziotropi şi mai ales cea de control pe care o exercită hipotalamusul prin intermediul acestora, pentru a diferenţia unele manifestări patologice din punct de vedere al originei lor hipotalamice sau hipofizare, poate fi mai bine controlată prin intermediul urmării ritmicităţii secreţiei unora dintre aceşti factori şi unele teste dinamice specifice activităţii hipotalamusului.

Astfel, în hipogonadismul de origine hipotalamică, nanismul psihosocial determinat de carenţa afectivităţii materne, sau în sindromul Cushing de tip central, dispariţia secreţiilor fazice ale hormonilor gonadotropi, alterarea hipersecreţiei STH corelată somnului cu unde lente şi diminuarea sau dispariţia chiar a ritmului secreţiei circadiene a ACTH-ului şi cortizolului sînt consemnate ca elemente patognomonice patologiei de origine hipotalamică.

În acelaşi scop, pentru explorarea axului CRF-ACTH poate fi folosit testul la metyrapon, după cum pentru relaţiile dintre factorii PIF şi SRF faţă de producţia de prolactină şi răspunsul somatotrop la hipoglicemia insulinică, efecte ce dispar în cursul unor afecţiuni de origine hipotalamică, poate fi utilizat testul la clorpromazină.

Mai sînt recomandate şi unele teste dinamice nespecifice cum este cel al hipoglicemiei provocate, care în condiţii normale va acţiona prin creşterea secreţiei STH-ului şi ACTH-ului, precum şi unele teste de stimulare cu substanţe echivalente sau factori hipofiziotropi, cum ar fi testul la TRF şi LRF sau testul la lizin-vasopresină.

Scanned with OKEN Scanner

Hipofiza, urmare structurii, conexiunilor şi funcţiilor sale net diferenţiate prin cei doi lobi ai săi, este subordonată şi din punc de vedere patologic aceloraşi particularităţi pe care le prezintă pe de o parte *adenohipofiza* sau *hipofiza anterioară*, iar pe de altă parte *hipofiza posterioară*, denumită şi neurohipofiză sau retrohipofiză.

Cum retrohipofiza nu ar deţine funcţii hormonosecretorii, ea reprezentînd numai locul de depozit şi eliberare în circulaţie a neurohormonilor secretaţi de către hipotalamus cu care păstrează şi însemnate conexiuni nervoase, în condiţii de boală, manifestările ei sînt de fapt cele caracteristice patologiei proprii hipotalamusului, patologie amintită în linii generale mai înainte.

Patologia adenohipofizei, în cadrul căreia anomaliile întîlnite pot afecta numai activitatea sau/şi structura ei, este mult mai complexă şi se adresează, în concordanţă cu predominenţa alterărilor produse, fie unor disfuncţii legate de activitatea unor glande endocrine periferice, fie asupra unor activităţi metabolice generale, cu antrenarea în mod predominent a unor tulburări însemnate ale creşterii somatice.

Patologia adenohipofizei este dominată în cursul copilăriei de acele manifestări în cursul cărora este vorba de deficitul însemnat în elaborarea unuia, sau, de cele mai multe ori, a mai multora dintre hormonii secretaţi de ea, fără a fi neglijate şi posibilităţile rar întîlnite cînd disfuncţiile respective pot antrena şi o hipersecreţie însemnată a acestor hormoni.

Cauzele care pot antrena o tulburare a activităţii adenohipofizei sînt foarte variate. Ele pot fi expresia unor leziuni petrecute asupra regiunii hipotalamo-hipofizare, în rîndul cărora cu o deosebită predominenţă, de pînă la 75% din cazuri, se înregistrează tumorile hipofizare, după cum într-un număr însemnat din cazuri originea acestor disfuncţii să nu fie cunoscută, aşa cum se întîmplă în formele idiopatice, probabil consecutive nu rareori unei suferinţe la naştere, îndeosebi hipoxiei şi acidozei metabolice, sau unor deficite de origine genetică privind secreţia hormonului somatotrop, gonadotrofinelor etc., descriindu-se şi unele forme funcţionale, reversibile, consecutive unor stări patologice de durată sau carenţiale nutriţionale şi afective.

Din rîndul factorilor lezionali mai fac parte şi malformaţiile proprii ale hipofizei anterioare cum sînt aplazia şi hipoplazia hipofizei, ce se însoţesc de obicei şi de alte morfodisplazii cerebrale, devenind aparent clinice printr-o insuficienţă gravă suprarenală din perioada de nou-născut, precum şi unele boli cu răsunet general prin modificările patologice exercitate şi asupra adenohipofizei, cum ar fi : histiocitoza X, vinovată mai frecvent de leziuni produse asupra retrohipofizei, unele hemopatii maligne sau unele facomatoze. În rîndul acestor factori, cu caracter sechelar, mai pot fi citate traumatismele craniocerebrale şi vasculare, sau meningita t.b.c.

Cele mai frecvente tumori sînt reprezentate de către craniofaringiom. Mai pot fi întîlnite şi alte tumori ale hipofizei sau din regiunile învecinate cum sînt cele juxtahipofizare, ale chiasmei, hipotalamusului, sau ale planşeului ventriculului al III-lea, sub forma unor glioame,hamartroame, chisturi dermoide, colesteatoame, pinealom, sau mult mai rar a unor adenoame cu caracter secretant sau nu, importanţa lor decurgînd pentru prognosticul bolnavului şi din caracterul lor benign sau evolutiv malign.

Manifestările clinice ale acestor tumori recunosc în general un grup de simptome neurologice, din rîndul cărora predomină semnele unui sindrom de hipertensiune intracraniană, accetuîndu-se în timp în raport cu dezvoltarea şi sediul acestor tumori, *precum şi simptomatologia proprie a patologiei endocrine*, mai mult sau mai puţin manifestă, condiţionată de capacitatea lor de influenţă asupra activităţii adenohipofizare şi caracterul secretant al unora dintre aceste tumori.

În cadrul manifestărilor din cursul unor tumori nesecretante pot fi întîlnite unele tulburări ale proceselor creşterii remarcate printr-o întîrziere a dezvoltării somatice, o oprire a apariţiei caracterelor sexuale secundare, instalarea unor accidente hipoglicemice şi tendinţa spre obezitate cînd este implicată şi activitatea hipotalamusului, sau, a unui diabet insipid, cînd aceste efecte se exercită numai asupra hipotalamusului.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul tumorilor secretante, sindromul endocrin se manifestă prin apariția gigantismului, atunci cînd este vorba de adenomul eozinofil secretant de STH, a unui sindrom Cushing cînd adenomul, de obicei bazofil, este responsabil de hipersecreția ACTH-ului și MSH-ului, sau a unei hipertiroidii întîlnită în cursul adenoamelor secretante de TSH, în timp ce hipersecreția gonadotrofinelor se manifestă prin apariția precoce a pubertății.

Precizarea diagnosticului tumorilor hipofizare impune, pe lîngă investigațiile funcției adenohipofizei și alte examene complimentare, obligatorii de fapt pentru toate formele de patologie ale hipofizei și hipotalamusului, ce constau cel puțin din examenul neurologic complet, examenul fundului de ochi, radiografia de craniu și a șelei turcești.

Insuficiența secretorie a adenohipofizei, indiferent de cauzele ce o pot determina, poate fi recunoscută clinic prin manifestările deficitelor secretorii izolate ale STH-ului, ACTH-ului, TSH-ului și hormonilor gonadotropi, dar de cele mai multe ori asociate.

Deficitul izolat în STH angajează întotdeauna o întîrziere, de cele mai multe ori armonioasă, a creșterii staturale, nanismul hipofizar însoțindu-se și de întîrzierea apariției erupției dentare și a calcificărilor nucleelor de osificare. Adeseori în evoluția acestor copii apar accidentele hipoglicemiante consecutive hipoglicemiei constante ce însoțește acest deficit.

Deficitul secretor în ACTH se poate face cunoscut clinic prin *unele manifestări fruste*, ce constau din astenie, unele tulburări digestive, unele episoade hipoglicemice inconstante, scăderea apetitului, dispariția setei însoțită de oligurie, oprirea sau întîrzierea creșterii în greutate, întîrzierea la pubertate a apariției unora dintre caracterele sexuale secundare, precum și prin *unele manifestări grave* exprimate brutal și sever, pînă la comă, prin semnele unei insuficiențe acute suprarenale.

Deficitul secretor în hormoni gonadotropi poate fi recunoscut prin absența, întîrzierea sau oprirea dezvoltării și a maturizării sexuale, condiționate de momentul declanșării și intensitatea acestui deficit, fiind astfel vorba de neapariția sau amînarea pubertății, oprirea dezvoltării ei sau a instituirii adolescenței.

Deficitul secretor al hormonului tireotrop se confruntă clinic cu unele simptome caracteristice insuficienței tiroidiene, manifestate prin oprirea creșterii staturale și a dezvoltării sistemului osos cu întîrzierea marcată a apariției nucleelor de osificare conform vîrstei copilului și unele tulburări trofice cutanate, ale fanerelor și mucoaselor.

Într-un număr relativ restrîns din cazuri, aceste deficite sînt întîlnite în mod izolat, putînd fi totuși mai frecvent recunoscute ca atare la debutul instituirii unei insuficiențe adenohipofizare.

De cele mai multe ori, insuficiența adenohipofizară, în cursul evoluției ei, se complică, angajînd scăderea capacității ei secretorii în mai mulți hormoni. Adeseori ea se face remarcată prin asocierea deficitului dintre STH și TSH, sau cu ACTH-ul și hormonii gonadotropi, manifestîndu-se clinic prin unele sindroame complexe a căror simptomatologie este dominată de manifestările deficitelor respective.

Patologia hipofizară mai poate fi exprimată și prin creșterea activității secretorii a diferiților hormoni adenohipofizari, situații mult mai rar întîlnite în cursul copilăriei.

Din punct de vedere clinic, aceste stări patologice pot fi decelate prin manifestări caracteristice fiecăruia dintre hormonii secretați în exces, manifestări enumerate de fapt în cadrul simptomatologiei tumorilor hipofizare secretante. Este vorba astfel de apariția gigantismului și a acromegaliei consecutive hipersecreției de STH, a sindromului Cushing de tip central în condițiile hipersecreției de ACTH, a pubertății precoce prin hipersecreția hormonilor gonadotropi, sau a unei hipertiroidii de tip central prin hipersecreția TSH-ului.

În continuarea prezentării acestui capitol, ne vom referi asupra celor mai semnificative aspecte ale patologiei hipotalamusului și hipofizei, descriind cele mai importante afecțiuni întîlnite la copil, fără a fi neglijată perioada neonatală, chiar dacă în extrem de rare cazuri ea se confruntă cu această patologie.

Scanned with OKEN Scanner

DIABETUL INSIPID

Diabetul insipid este o afecțiune determinată de deficitul sintezei sau eliberării arginin-vasopresinei (ADH), denumită și pitresină, principalul hormon antidiuretic secretat de către hipotalamus, care se caracterizează clinic prin poliurie mai mult sau mai puțin marcată, însoțită de sete nepotolită și polidipsie, manifestări ce dispar imediat după administrarea acestui hormon. Din această cauză mai este denumit și diabet insipid pitresino-sensibil, neuroendocrin sau hipotalamic, pentru a fi diferențiat de diabetul insipid renal, pitresino-insensibil, datorat lipsei de răspuns a tubilor și mai ales a anselor Henle la acțiunea antidiuretică a vasopresinei, hormon aflat în cursul acestei boli în cantitate suficientă, atît în circulație cît și în urină.

Chiar dacă manifestările clinice ale acestor tipuri de diabet insipid sînt asemănătoare, ele trebuiesc considerate totuși entități bine definite, prin caracterul individual al modalităților lor de producere, mecanismele proprii patogenice, cauzele ce le determină și posibilitățile lor actuale terapeutice.

Diabetul insipid hipotalamic recunoaște la originea sa mai multe cauze care pot determina o tulburare permanentă sau tranzitorie a activității neurosecretorii a hipotalamusului, încadrîndu-se astfel prin deficitul secretor în ADH ca o endocrinopatie propriu-zisă a cărui insuficiență secretorie poate fi supleată printr-o medicație substitutivă.

Diabetul insipid renal sau nefrogen, în cadrul căruia secreția ADH-ului se desfășoară în condiții normale, pare mai degrabă a fi o chimiodisplazie, fiind vorba de o boală familială, de o eredopatie recesivă legată de sex și transmisă prin mame purtătoare numai la băieți, putînd fi și indus în mod tranzitor prin acțiunea inhibitorie a unor medicamente asupra ciclului AMP, respectiv asupra adenilciclazei renale, așa cum este litium.

Din aceste cauze, ne vom permite în continuare de a prezenta separat fiecare din aceste diabete insipide.

Diabetul insipid hipotalamic. Așa cum s-a subliniat, acest tip de diabet insipid recunoaște la originea sa deficitul în secreția sau eliberarea ADH-ului de către hipotalamus.

Din datele etiopatogenice mai semnificative rezultă că acest tip de diabet insipid apare drept consecința hipofuncției secretorii a hipotalamusului în ADH, care poate îmbrăca un caracter permanent, de durată, sau temporar, în raport cu factorii determinanți ai tulburărilor produse asupra activității hipotalamusului. În rîndul lor se înscriu diferiți factori lezionali hipotalamo-hipofizari, mai mult sau mai puțin decelabili. Ei pot fi reprezentați de unele tumori șelare și ale chiasmei, în mod deosebit de craniofaringiom, gliomul optic și pinealomul ectopic. Sînt citate ca cel mai ades întîlnite infiltrațiile granulomatoase din cursul unor reticuloendotelioze, înregistrîndu-se cu cea mai mare frecvență, pînă la 50% din cazuri, histiocitoza X.

În aceleași condiții lezionale exercitate asupra activității hipotalamo-hipofizare, determinînd apariția unui diabet insipid, se pot înscrie și unele metastaze, infiltrații sau diseminările tumorale, din cursul xantomatozei, al unor facomatoze, sarcoidozei, leucozei, bolii Hodgkin etc., după cum mai pot fi enumerate anemia drepanocitară, traumatismul cerebral accidental sau chirurgical și sechelele sau infecțiile meningo-encefalitice, îndeosebi meningo-encefalita tuberculoasă.

Se descrie și o formă familială, cu deficit izolat în ADH, debut precoce și evoluție progresivă, fiind vorba de o eredopatie incomplet recesivă, legată de sex, cu expresie variabilă la femeile heterozigote.

Mai pot fi rar întîlnite și alte eredopatii care să se însoțească în tabloul lor complex de manifestare de un diabet insipid pitresino-sensibil, citîndu-se în rîndul acestora sindromul Laurence-Moon-Bordet-Biedl, sau sindromul atrofie optică primitivă-diabet zaharat și inconstant surditate neurogenă.

Un număr important dintre cazurile cu diabet insipid hipotalamo-hipofizar, într-o proporție de pînă la 40—50%, nu au o etiologie precizată, înregistrîndu-se ca forme idiopatice și sporadice, izolate sau să se însoțească și de alte manifestări caracteristice patologiei hipotalamohipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada de sugar mic se poate înregistra temporar o anumită scădere a producției de ADH consecutivă unor tulburări de maturare a activității hipotalamohipofizare și accentuată de unele stări patologice intercurente, fără a fi încadrată totuși ca un diabet insipid. Aceste aspecte pot fi întîlnite mai frecvent în cursul unor deshidratări acute, cînd în ciuda unei reechilibrări corecte, se menține starea de deshidratare și o poliurie cu hipoosmolaritate, corectabilă ușor prin administrarea de scurtă durată de ADH.

Consecutiv producției scăzute a ADH-ului, în cursul diabetului insipid rinichii nu mai sînt capabili să concentreze urina, a cărei densitate poate scădea foarte mult. Din această cauză, în raport cu intensitatea deficitului în ADH, compensările privind eliminarea deșeurilor metabolice și a unor electroliți se realizează pe seama creșterii diurezei cu instituirea poliuriei, copilul urinînd cîtă apă bea. Concomitent, dacă centrii hipotalamici ai setei nu sînt afectați, apare și setea nepotolită, care în perioada de stare a bolii și în condițiile unor restricții ale aportului de apă, îi obligă pe bolnavi să-și bea propria urină.

Manifestările clinice ale diabetului insipid sînt dominate astfel de poliurie și polidipsie, debutul bolii anunțîndu-se la orice vîrstă a copilăriei, condiționat de însăși factorii determinanți și intensitatea acțiunii lor nefavorabile asupra producției de ADH. Totuși, primele manifestări apar mult mai rar în perioada de sugar.

De obicei ele survin brusc, în cursul perioadei preșcolare, de școlar sau chiar în cursul adolescenței, pe primul plan situîndu-se setea excesivă, polidipsia și poliuria, adeseori însoțite la vîrstele mici și de enurezis. În absența setei și mai ales în perioadele de vîrstă mică, manifestările de debut sînt mai greu de recunoscut. Nu rareori în aceste situații poate să apară în mod revelator un sindrom grav de deshidratare acută cu hipernatremie și hiperosmolaritate, eventual febra de sete, cu deosebire dacă deficitul secretor în ADH nu este complet.

Setea poate lipsi într-un număr important din cazurile de diabet insipid ocult la sugar, sau în formele în care leziunile hipotalamo-hipofizare afectează și centrii setei.

În mod obișnuit poliuria este exprimată de o diureză echivalentă cantității de apă ingerată, diureza remarcîndu-se printr-un debit urinar extrem de crescut, ce poate ajunge la valori de peste cîțiva litri și chiar zeci de litri pe zi. Eșantioanele de urină vor pune în evidență densitatea ei scăzută, rareori depășind limitele unei greutăți specifice de 1010, precum și o osmolaritate urinară sub 300 mOsm/l, investigații importante pentru diagnosticul prezumtiv al diabetului insipid, respectiv pentru evidențierea scăderii capacității de concentrare urinară a rinichilor determinată de deficitul în ADH.

Scăderea importantă în greutate, apariția unui sindrom de deshidratare însoțit de creșterea natremiei și a osmolarității plasmatice, păstrarea în continuare a unei diureze marcate cu urini cu densitate mică și osmolaritate scăzută, în condițiile unor restricții controlate ale aportului hidric, sînt de asemenea probe revelatoare pentru precizarea acestor disfuncții caracteristice diabetului insipid.

În cursul diabetului insipid pierderile de apă se realizează aproape în exclusivitate pe cale urinară, respirația fiind foarte mult redusă sau absentă. Astfel tegumentele și mucoasele lor sînt uscate și palide. Acești copii sînt în general anorexici, prezentînd o anumită preferință pentru dulciuri, precum și un deficit al dezvoltării lor staturo-ponderale, dacă tabloul clinic al diabetului insipid nu se însoțește și de manifestări ale altor diferite tulburări hipotalamo-hipofizare.

În evoluția diabetului insipid din cursul unor tumori sau leziuni organice hipotalamo-hipofizare, în unele cazuri, se poate asocia o cașexie progresivă, sau din contră o obezitate ori un sindrom adipozo-genital, sau alte tulburări legate de disfuncțiile neurosecretorii angajate, după cum rareori diabetul insipid poate surveni în timp pe fondul acestor manifestări, putîndu-se întîlni și alte tulburări și manifestări endocrine sau nervoase, evidențiate în mod particular prin simptomatologia sindromului de hipertensiune intracraniană.

Scanned with OKEN Scanner

Condiționat de factorii determinanți, tabloul clinic al diabetului insipid se poate completa, sau să întregească manifestările caracteristice bolilor în cauză, cum ar fi histiocitoza X, leucemia, boala Hodgkin, unele facomatoze, meningo-encefalitele sau sechelele lor, hidrocefalia, accidentele cerebrale etc., contribuind prin prezența acestor manifestări la stabilirea cadrului etiologic al diabetului insipid.

Diagnosticul diabetului insipid hipotalamo-hipofizar implică, pornindu-se de la datele oferite de manifestările clinice amintite, efectuarea unor investigații cu ajutorul cărora trebuie să se precizeze în primul rînd natura sindromului poliurie-polidipsie ca drept consecință a deficitului în producția de ADH, cu excluderea tuturor afecțiunilor capabile să se manifeste în mod asemănător și pe cît posibil stabilirea cauzelor ce ar putea fi incriminate în determinarea acestei afecțiuni.

Cunoscîndu-se mecanismele patogenice și tulburările fiziopatologice consecutive prin care se particularizează diabetul insipid hipotalamic, deficitul în arginin-vasopresină va fi urmat de o tulburare gravă a absorbției apei fără electroliți la nivelul tubilor renali, urmată de pierderea ei constantă și în cantități mari, corespunzător deficitului în ADH și respectiv gradului de tulburare a clearance-ului apei libere, concomitent înregistrîndu-se și o creștere a natremiei și a osmolarității plasmatice, care activează centrul setei din hipotalamus.

Pentru evidențierea acestor tulburări se va recurge la evaluarea acestor constante, o deosebită valoare prezentînd-o modificările clearance-ului apei libere, precum și unele probe cum ar fi testul de concentrație, testul Hickey-Hane cu soluție cloruro-sodică hipertonă și testul de încărcare cloruro-sodică.

Se impune astfel diferențierea diabetului insipid de cel zaharat, de unele boli însoțite de o insuficiență renală cronică, de unele hiperelectrolitemii neurogene, polidipsia psihogenă, unele afecțiuni imunologice sau hepatice capabile să inactiveze arginin-vasopresina, unele boli metabolice sau organice însoțite de tulburări electrolitice asemănătoare, efectuîndu-se în plus investigațiile impuse de aceste afecțiuni.

Diagnosticul diferențial cu diabetul insipid renal se face cu ajutorul testului la pitresină, care constă din administrarea a 5 U.I. i.m. de *Pitressin tannate in oil*, sau a 5—10 U.I. s.c. de *vasopresină în soluție apoasă*, care va provoca în condițiile deficitului de ADH efectul antidiuretic scontat pentru diabetul insipid hipotalamic, ce constă din reducerea diurezei, creșterea densității și osmolarității urinare, precum și ștergerea manifestărilor clinice subiective, fiind fără răspuns în diabetul nefrogen, unde mecanismele patogenice recunosc un deficit sever al receptorilor renali la ADH, hormon ce se află în cantitate suficientă în circulație și în urină.

Evoluția și prognosticul diabetului insipid hipotalamic sînt condiționate de mai mulți factori, situîndu-se pe primul plan cauzele determinante, caracterul tranzitor sau permanent al deficitului și vîrsta la care debută boala.

Formele tranzitorii sînt rare și pot fi întîlnite după unele traumatisme craniene și intervenții neurochirurgicale sau în mod excepțional în cursul xantomatozei și al unor reticuloendotelioze, obligînd abținerea de la tratamentul substitutiv pentru a nu fi compromisă posibilitatea recuperării spontane a neurosecreției hormonale.

În cele mai multe din cazuri deficitul în ADH are un caracter permanent, putîndu-se accentua în cursul evoluției bolii. Cele mai severe sînt cele cu debut precoce din perioada de sugar și copil mic, datorită riscurilor pe care le ridică sindromul de deshidratare consecutiv pierderilor mari de apă, precum și formele asociate cu alte tulburări neuroendocrine, diabetul insipid datorat unor tumori hipotalamo-hipofizare prezentînd un prognostic și o evoluție dependente sediului și naturii lor histopatologice.

De o mare gravitate se anunță formele în care sînt afectați centrii setei, prin dificultățile pe care le ridică asupra păstrării echilibrului hidric și respectiv hiperosmolaritatea plasmatică și hipernatremia ce le determină.

Un aspect particular și de gravitate, prin consecințele legate de riscul unei intoxicații cu apă, îl constituie asocierea la diabetul insipid a unui deficit necorijat în cortizol.

Scanned with OKEN Scanner

În acelaşi timp, evoluţia şi prognosticul diabetului insipid mai sînt condiţionate şi de corectitudinea tratamentului lui complex şi de durată, existînd totodată şi un risc legat de însăşi efectele secundare alergice pe care le pot induce mai ales preparatele în pudră administrate prin prizare sau cele apoase prin instilaţie nazală.

Tratamentul diabetului insipid hipotalamic este substitutiv şi de durată, comportînd o perfectă individualizare a dozelor administrate, o bună alegere a medicamentelor utilizate, păstrarea unei balanţe hidrice echilibrate, precum şi unele măsuri generale igieno-dietetice.

Rareori poate fi aplicat un tratament etiologic, intervenţiile neurochirurgicale fiind condiţionate în formele respective de sediul tumorilor în cauză.

Tratamentul substitutiv se adresează unor preparate active de ADH, constînd din produse sub formă de pulberi, soluţii apoase, sau uleioase, cum este *Pitressin tannate in oil*, un produs sintetic 1-deamino-8-D-arginin-vasopresina, cu acţiune de durată şi se pare şi cu cele mai satisfăcătoare efecte terapeutice.

Pitressin tannate in oil se administrează i.m. profund, după ce fiola a fost încălzită la temperatura corpului, în doză iniţială de 1 U sau 0,2 ml pe an de vîrstă, fără a se depăşi 10 U, o dată pe zi sau la 2—3 zile, tatonîndu-se doza şi ritmul de administrare pentru fiecare bolnav în parte în raport cu efectele rezultate şi atenţia necesară riscului posibil al unor deshidratări grave prin supradozaj. Dozele utile se situează în mod obişnuit între 0,5—1 ml, iar ritmul de administrare la 48—72 ore.

Pitresina sintetică mai poate fi administrată prin instilaţie nazală în soluţie apoasă, sau spray, recomandîndu-se cu bune rezultate produsul *Desurin* în doză de 10—15 μg pe priză, o dată sau de 2 ori pe zi.

În lipsa unor produse sintetice se pot folosi preparatele de neurohipofiză sub formă de pulbere, prizată nazal de 3—4 ori pe zi, în doză de 0,05 g, cu riscul însă al instituirii unor rinite sau pneumopatii interstiţiale.

Formele de diabet insipid cu deficit incomplet pot răspunde favorabil numai la administrarea *Clorpropamidei*, a cărei acţiune se petrece asupra potenţării în condiţii mai bune a tubului renal faţă de ADH, existînd în acelaşi timp şi riscul determinării hipoglicemiei, mai ales dacă diabetului insipid i se asociază şi un deficit în STH sau/şi ACTH. De aceea, dozele iniţiale vor fi de 6—8 mg pînă la 20 mg/kg corp şi zi, împărţite în două prize, reducîndu-se apoi la o doză minimă în corelare cu efectele obţinute. În mod deosebit Clorpropamida poate fi folosită în formele cu hipodipsie. Administrarea acestui medicament implică supravegherea balanţei hidrice şi a sodiului, ca de altfel şi pitresina, precum şi a glicemiei.

Cu rol asemănător de eliberare a rezervelor de ADH acţionează şi *Clorfibratul*, administrat per os de 2—3 ori pe zi, în doză de 1,5—2,5 g în 24 de ore.

Pentru scăderea clearance-ului apei libere, pot fi folosite tiozidele şi îndeosebi *hidroclortiazida (Nefrix)*, 1—2 mg/kg corp şi în 24 de ore, avîndu-se în vedere întotdeauna depleţia potasică pe care o poate determina.

Ca măsuri generale şi igieno-dietetice este necesar a se asigura un aport hidric satisfăcător cu acces liber la apă, dificultăţi mari în acoperirea acestor nevoi survenind în formele cu hipodipsie, cînd se va putea recurge la gastrocliză, mai ales la copiii de vîrstă mică şi cu deosebire la sugari. Regimul dietetic va fi realizat printr-un aport proteo-caloric satisfăcător, evitîndu-se alimentele bogate în deşeuri osmotice active. Vor fi astfel mult limitate produsele cu conţinut bogat în sodiu, cum este laptele de vacă sau cel praf integral, precum şi unele legume şi fructe bogate în săruri minerale.

Un rol important îl deţine educaţia copilului pentru a-şi respecta un program de viaţă normal şi un control adecvat asupra regimului său alimentar şi a aportului hidric.

Complicaţiile întîlnite în cursul diabetului insipid, cele mai de temut, sînt legate, chiar şi în condiţiile tratamentului substitutiv, mai ales la vîrstele mici, de tulburările petrecute asupra balanţei hidro-electrolitice, marcate de deshidratările hipertone cu evoluţie gravă şi stare de colaps, ce pot să apară cu destulă uşurinţă.

Scanned with OKEN Scanner

Formele severe sau tardiv depistate, în mod particular cele cu debut în perioada de vîrstă mică, pot angaja unele tulburări grave ale dezvoltării somatice şi neuropsihice a copilului, descriindu-se nanismul carenţial caracteristic, sau o insuficienţă renală cronică cu infecţie urinară, consecutive sindromului obstructiv secundar prin megavezică şi megauretere.

Diabetul insipid nefrogen. Mai este denumit şi diabetul insipid vasopresină sau pitresino-insensibil.

Apărînd ca o anomalie consecutivă deficitului în utilizarea ADH-ului, în această boală este vorba de lipsa de răspuns a receptorilor renali faţă de acest hormon, de eliberare a adenilciclazei, respectiv a AMP-ului ciclic, administrarea de ADH la aceşti bolnavi determinînd o creştere a nivelelor serice ale cortizolului, ceea ce ar însemna, după A. M. Di George, că tulburările întîlnite în cursul acestui tip de diabet insipid se limitează numai la deficitul receptiv renal, respectiv la lipsa de răspuns antidiuretic.

Afecţiunea este rar întîlnită, apărînd ca o boală familială, o eredopatie recesivă legată de sex şi transmisă la băieţi prin mame heterozigote aparent sănătoase sau cu unele deficite minore în activitatea renală de concentrare urinară.

Debutul aparent al bolii se anunţă obişnuit din perioada de sugar şi chiar de la naştere, în formele severe şi cu restricţii sau aport insuficient de lichide, printr-un sindrom grav de deshidratare hipernatremică, cu poliurie marcată, febră, vărsături, constipaţie, scădere importantă în greutate, tulburări neurologice şi stare de colaps.

Mai tîrziu, *manifestările clinice şi modificările biologice* întîlnite sînt asemănătoare diabetului insipid hipotalamo-hipofizar, cu precizarea că, fiind vorba de apariţia lor în perioada de vîrstă mică, adeseori polidipsia este înlocuită de hipodipsie, datorită tulburării activităţii centrilor hipotalamici ai setei şi astfel copilul este lipsit de senzaţia de sete. Din această cauză, bolnavii respectivi sînt supuşi riscului permanent al deshidratării, prezentînd constant un anumit grad de deshidratare cu hiperelectrolitemie şi azotemie.

Diagnosticul bolii se precizează pe baza datelor anamnestice familiale, manifestările clinice şi modificările biologice comune cu diabetul insipid hipotalamic, de care se diferenţiază prin lipsa de răspuns la testul cu pitresină.

Tratamentul acestei afecţiuni se limitează la unele măsuri igieno-dietetice şi de ordin general, precum şi la unele medicamente cu acţiune diuretică, de tipul *clortiazidei* sau *hidroclortiazidei*, care intervin prin mecanisme încă neexplicate în a reduce poliuria.

Astfel, se va asigura un aport permanent de lichide, apelîndu-se la nevoie la gastroclize continue pentru a se combate riscul deshidratării şi pentru a fi menţinută o electrolitemie în limite cît mai apropiate de normal, evitîndu-se prin regimul dietetic aportul alimentelor bogate în sodiu sau săruri minerale şi alte substanţe nutriţionale capabile să determine o hiperosmolaritate activă. Din acest punct de vedere va fi controlat şi aportul proteic, cu riscul justificabil al neasigurării unei raţii corespunzătoare. Ca preparate lactate pentru sugar sînt de preferat în lipsa laptelui matern, produsele umanizate.

Administrarea diureticelor de tipul hidroclortiazidei este indicată în formele cu poliurie severă, în aceleaşi doze ca şi în diabetul pitresino-sensibil, impunîndu-se atenţia cuvenită faţă de accidentele pe care le poate determina asupra activităţii măduvei osoase şi pierderilor semnificative ale potasiului.

Evoluţia şi prognosticul acestei afecţiuni sînt mult mai severe decît ale diabetului hipotalamic. Deşi complicaţiile întîlnite sînt aceleaşi, ele apar mult mai frecvent şi mult mai devreme, fiind totodată şi de o mai mare gravitate.

SINDROMUL DE SECREŢIE INADECVATĂ DE ADH

Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) mai poartă denumirea şi de *sindrom Schwartz-Bartter*, după numele celui care l-a descris, deşi C. I. Parhon l-a sugerat ca posibil încă din 1933.

Acest sindrom recunoaşte la originea sa o tulburare a activităţii secretorii de ADH

Scanned with OKEN Scanner

determinată de numeroase cauze, hormon ce se găseşte totuşi la valori normale plasmatice, dar care prezintă în mod inadecvat o activitate crescută, impietînd păstrarea în limite normale a balanţei hidro-electrolitice şi a osmolarităţii plasmatice.

Se caracterizează din punct de vedere biologic printr-o balanţă negativă a clearance-ului apei libere, determinată de hipoosmolaritatea plasmatică, în contrast cu osmolaritatea urinară şi concentraţia în Na crescute, al căror raport este subunitar, în absenţa unui sindrom de deshidratare şi pe fondul unei diureze reduse, iar clinic, în raport cu gradul tulburărilor biologice, prin manifestările proprii unui sindrom de intoxicaţie cu apă.

Unele date etiopatogenice. Dacă la adult, aşa cum sublinia C. I. Parhon, acest sindrom apare ca o manifestare paraneoplazică a unor cancere bronşice capabile să secrete o substanţă asemănătoare vasopresinei, în cursul copilăriei apariţia lui recunoaşte un alt grup de cauze mai importante.

Printre factorii capabili să determine unele tulburări privind mecanismele reglatoare ale secreţiei ADH-ului se înscriu în primul rînd unele stări patologice ale sistemului nervos central din rîndul cărora fac parte tumorile şi abcesul cerebral, hemoragiile subarahnoidiene, meningoencefalitele, traumatismele cranio-cerebrale, stările de rău convulsivant.

Sînt citate şi unele afecţiuni ale sistemului nervos periferic, cum ar fi sindromul Guillain-Barré, după cum la originea manifestă a acestui sindrom mai pot fi întîlnite unele boli ca porfiriile intermitente, unele pneumopatii sau cancere pulmonare, tuberculoza, unele tumori maligne ale pancreasului, tractului digestiv şi timusului, sau stările patologice însoţite de deficienţe mari cu caracter cronic privind păstrarea unei volemii eficiente, din rîndul cărora fac parte insuficienţa congestivă cardiacă şi sindroamele hipoproteice din cursul enteritelor exudative, nefrozelor sau al carenţelor proteice nutriţionale.

Acest sindrom mai poate fi determinat şi de unele stări patologice endocrine, enumerîndu-se printre acestea hipotiroidismul şi insuficienţa cortizolică de tip central sau periferic, indusă adeseori şi prin corticoterapie prelungită fără restricţii ale aportului hidric, sau prin administrare de ADH.

Apariţia lui mai este semnalată şi după unele tratamente cu Vincristină şi cu clorpropamidă sau pitresină şi aport excesiv de lichide, semnalîndu-se cazuri şi după intervenţii de reanimare respiratorie prin presiune pozitivă.

Manifestările clinice ale acestui sindrom sînt condiţionate de intensitatea tulburărilor survenite asupra sistemului reglator al secreţiei de ADH şi gravitatea modificărilor biologice petrecute asupra balanţei hidroelectrolitice şi echilibrului osmolar plasmatic.

Astfel, în foarte multe din cazuri, el poate îmbrăca o formă latentă, recunoscută numai prin scăderea valorilor natremiei şi a osmolarităţii plasmatice, însoţită de creşterea lor în urină, modificări constatate cu ocazia unor explorări biologice întîmplătoare, efectuate în cursul diferitelor stări patologice amintite.

Sindromul va deveni aparent clinic atunci cînd tulburările biologice produse vor angaja o diminuare marcată a osmolarităţii plasmatice şi un dezechilibru hidro-electrolitic accentuat, natremia scăzînd sub 120 mEq/l. Expresia lui clinică urmează tabloul caracteristic intoxicaţiei cu apă, remarcîndu-se în această etapă prin apariţia anorexiei, cefaleei, scăderii diurezei cu creşterea discretă în greutate, prezenţa uneori a vărsăturilor şi asocierea unor tulburări neuropsihice ca iritabilitatea, unele modificări comportamentale şi chiar o stare confuzională. Pot de asemenea fi prezente, dar mai puţin manifeste, semnele sindromului de hipertensiune intracraniană.

Formele cu tulburări biologice evoluate, însoţite de o hiponatremie sub 110 mEq/l, se exteriorizează clinic printr-un mănunchi de manifestări neuropsihice mult mai severe, în care este angajată şi tulburarea stării de conştienţă, sindromul de hipertensiune intracraniană fiind mult mai manifest. Poate fi repede angajată starea de comă, a cărei evoluţie rapidă să ducă fatal spre moarte.

Din punct de vedere biologic, modificările patologice întîlnite pun în evidenţă relaţiile amintite dintre scăderea natremiei şi osmolarităţii plasmatice în contrast cu valorile lor

Scanned with OKEN Scanner

urinare crescute, eliminarea urinară a sodiului menținîndu-se în ciuda valorilor lui plasmatice foarte scăzute.

Paralel cu intensitatea hemodiluției induse are loc și o scădere însemnată a proteinemiei, precum și a valorilor hematocritului.

Aceste modificări patologice de ordin biologic au o importanță deosebită pentru stabilirea tulburărilor fiziopatologice ce s-au produs și a severității lor, dar mai ales pentru precizarea diagnosticului acestui sindrom, în cursul căruia în ciuda acestor tulburări metabolice, echilibrul acido-bazic nu este modificat, iar activitatea renală și suprarenaliană se desfășoară în condiții normale. Ele evidențiază astfel activitatea în exces a ADH-ului, modificînd *clearance*-ul apei libere cu reținerea ei în organism și eliminarea excesivă a Na chiar și în condițiile nivelelor lui plasmatice foarte scăzute.

Tratamentul acestui sindrom cuprinde un grup de măsuri ce se adresează pe de o parte factorilor etiologici reprezentînd obiectivul principal, iar pe de altă parte tulburărilor biologice și neurologice prin care se manifestă, prognosticul și evoluția sindromului fiind de fapt condiționate atît de factorii lui determinanți cît și de riscurile majore neuropsihice induse de tulburările metabolice respective. Astfel, în multe din cazuri după vindecarea bolilor în cauză sindromul se poate remite spontan, după cum el poate să persiste și să se agraveze, fiind recunoscut adeseori cu dificultate cînd și manifestările lui sînt foarte severe. În aceste ultime situații, atitudinea terapeutică este subordonată unor măsuri de urgență datorită gravității și rapidității evoluției lor.

Este de preferat, ținîndu-se seama de factorii capabili să-l determine, ca în toate aceste stări de boală să se efectueze cel puțin investigațiile privind nivelele plasmatice și urinare ale Na și osmolarității, pentru ca acest sindrom să fie depistat în stadiul său de latență.

Tratamentul etiologic va fi astfel condiționat de natura bolilor respective și posibilitățile actuale terapeutice, adresîndu-se, după caz, măsurilor specifice lor.

Tratamentul sindromului intoxicației cu apă se concretizează în formele latente prin unele măsuri legate de aportul controlat al apei, sub supravegherea natremiei, diurezei și a curbei greutății. În formele manifeste, restricțiile de lichide vor fi subordonate direct intensității tulburărilor privind *clearance*-ul apei libere și pierderilor de Na, hiponatremiile severe impunînd administrarea soluțiilor hipotone, a căror eficiență rămîne totuși dependentă acestor pierderi urinare, alături de celelalte măsuri caracteristice combaterii convulsiilor sau a edemului cerebral.

ANOREXIA NERVOASĂ

Este greu de a putea încadra anorexia într-unul din capitolele de patologie a unui aparat sau sistem, cînd ea poate să apară ca o manifestare predominentă în cursul numeroaselor boli ale copilului, cum sînt cele digestive, hematologice, infecțioase sau de altă natură, sau ca o modalitate de exprimare de sine stătătoare, reprezentînd o tulburare neuropsihică sau neuroendocrină corespunzătoare unei suferințe hipotalamo-hipofizare.

Înțelegînd prin anorexie acea stare morbidă caracterizată de pierderea dorinței sau a poftei de mîncare, ne permitem să o discutăm în continuare, chiar dacă ea survine numai ca un simptom în cursul unor boli generale, sau ca un comportament de durată în condițiile unor tulburări psihosomatice sau neuroendocrine, încadrate de fapt sub denumirea de anorexie nervoasă sau mentală.

Din acest punct de vedere, anorexia nervoasă recunoscînd drept cauze unii factori de ordin psihoafectiv, încadrarea ei ar părea mai firească în rîndul bolilor psihiatrice, după cum, urmărind în același timp modalitățile prin care acești factori intervin în declanșarea ei afectînd activitatea hipotalamo-hipofizară, descrierea ei este tot atît de bine venită în cadrul acestei patologii.

Foamea, expresie a unor mecanisme reglatoare, este reprezentată de acea senzație, uneori dureroasă, prin care organismul uman își solicită acele nevoi imperioase impuse de necesarul său nutritiv, sub controlul sățietății prin intermediul căreia își limitează acest aport.

Scanned with OKEN Scanner

Atît foamea cît şi sătietatea fac parte din comportamentul unor automatisme reglatoare ale nutriţiei şi respectiv ale homeostaziei greutăţii corporale, ai căror centri de coordonare sînt situaţi în hipotalamus, centrii foamei în zonele lui laterale, iar cel al sătietăţii ventromedian, realizînd totodată relaţii anatomo-funcţionale foarte strînse şi cu ceilalţi centri hipotalamici din vecinătate, cum ar fi centrii setei, ai activităţii şi vigilenţei.

Mecanismele lor de acţiune sînt integrate în sistemul limbic, îndeosebi cu rinoencefalul, fiind conectate în acelaşi timp unor zone corticale. Zona limbică deţine astfel un rol important în reglarea senzaţiilor de foame şi sătietate, condiţionînd în mod particular caracterul discriminativ al conduitei alimentare prin declanşarea apetitului, a dorinţei agreabile de a mînca precedînd foamea, a selectării lui preferenţiale, sau de dispariţie a poftei de mîncare, manifestare prin care se face cunoscută de fapt anorexia.

Mecanismele prin care este declanşată activitatea centrilor foamei şi saţietăţii sînt mai mult sau mai puţin cunoscute, la baza lor situîndu-se sigur stimulii metabolici, a căror acţiune se exercită prin intermediul efectorilor neuro-hormonali.

Căile aferente nervoase deţin un rol preponderent, acţiunea lor manifestîndu-se în raport cu activitatea fizică şi nevoile metabolice şi prin modificările pe care le exercită asupra automatismelor comportamentale sub influenţa diferiţilor factori psihosociali, exercitată prin intermediul mecanismelor autonome şi sistemul vegetativ, sub controlul centrilor conştienţei şi al activităţii nervoase superioare.

Din rîndul factorilor hormonali efectori fac parte îndeosebi insulina şi catecolaminele, precum şi factorul lipomobilizant de origine diencefalică, al căror rol esenţial se exercită asupra proceselor metabolice celulare, prin intermediul lor realizîndu-se totodată şi coordonarea activităţii centrilor respectivi din hipotalamus.

Dereglările petrecute asupra centrilor foamei şi saţietăţii conduc nemijlocit la tulburarea homeostaziei greutăţii corporale, determinînd fie nevoia unei alimentaţii în exces, vinovată de apariţia obezităţii cu toate neajunsurile ei, recunoscîndu-se în comportamentul copilului faţă de alimentaţie, exagerarea poftei de mîncare pînă la bulemie şi dispariţia saturaţiei, fie instalarea anorexiei pînă la refuzul total al alimentaţiei, cu consecinţele sale, în formele prelungite, pînă la caşexie.

În mod obişnuit, copilul, la orice vîrstă, prezintă o poftă bună de mîncare, cu preferinţe pentru dulciuri, adeseori anunţată de o foame dureroasă manifestată la sugar prin plîns şi stare de nelinişte, de agitaţie, justificată de nevoile sale nutriţionale mult crescute, pe care le solicită activitatea intensă celulară impusă de procesele creşterii şi dezvoltării organismului lui. Din acest punct de vedere, pierderea poftei de mîncare, devenind îngrijorătoare pentru familie, implică recunoaşterea instituirii unei anorexii adevărate şi a cauzelor ei, care în cele mai multe din cazuri apare ca un simptom de anticipare sau să însoţească diferite afecţiuni intermitente sau cronice ale copilului. Ea poate fi expresia unor tulburări organice sau funcţionale, cele funcţionale avînd de cele mai multe ori o origine psihogenă.

Nu rareori, părinţii au o imagine greşită faţă de nevoile alimentare ale copilului, de cantităţile de alimente necesare lui, deoarece aceste nevoi pot diferi de la copil la copil, uneori cu variaţii însemnate la acelaşi individ de la un prînz la altul şi de la o zi la alta, sau în diferite perioade. Totodată, apare diferit şi comportamentul copilului faţă de alimentaţie, apetitul lui prezentînd un caracter individual uşor de comparat atunci cînd în aceiaşi familie sînt mai mulţi copii.

Recunoaşterea unei anorexii adevărate solicită în primul rînd precizarea cadrului ei real în contextul acestor variaţii individuale. În acest scop se va recurge la efectuarea unei anamneze riguroase din care să rezulte pe lîngă datele referitoare la comportamentul alimentar al copilului şi a altor eventuale manifestări patologice, cunoaşterea şi a ambianţei lui psiho-afective, care apoi să fie raportate la tipul lui constituţional, la starea lui de nutriţie, la greutatea şi variaţiile curbei greutăţii sale. Totodată ea trebuie să fie diferenţiată şi de scăderea temporară a poftei de mîncare întîlnită adeseori în cursul unor boli intercurente,

Scanned with OKEN Scanner

îndeosebi al unor boli acute digestive, ca un răspuns imediat al scăderii toleranței digestive.

În perioada de nou-născut, anorexiile întîlnite pot avea ca substrat organic o suferință la naștere, o hemoragie meningo-cerebrală sau alte afecțiuni ale sistemului nervos central, apetitul scăzut și chiar refuzul alimentației putîndu-se prelungi pe o durată lungă de timp. Din rîndul acestor factori mai pot face parte diferitele malformații congenitale, pe primul plan situîndu-se anomaliile buco-faringiene, cardio-vasculare, precum și numeroasele boli metabolice sau alte eredopatii.

Mai tîrziu aproape întreaga patologie cu evoluție cronică se poate constitui ca factor determinant al unei anorexii de durată, în perioada de sugar un loc important deținîndu-l diferitele carențe nutriționale, cu deosebire în fier sau în vitaminele C și ale complexului B. Nu trebuie omise din rîndul acestor factori bolile cronice digestive, sechelele meningo-encefalitice, precum și alte encefalopatii cronice ale copilului.

Ea poate fi indusă și prin administrarea unor medicamente cum ar fi antibioticele administrate pe cale orală, sulfamidele, ac. paraaminosalicilic, H.I.N., vitamina D în exces etc.

Anorexiile funcționale își pot avea începuturile lor din perioadele de vîrstă foarte mică. De cele mai multe ori ele sînt psihogene, ca rezultat adeseori al constrîngerii copilului să mănînce, supraalimentația lui determinînd împiedicarea apariției senzației de foame și repulsia față de mîncare.

Greșelile alimentare și de îngrijire, ca și carența sau excesul de afectivitate pot să se constituie încă din perioada de sugar drept factori importanți cauzali ai unor stări conflictuale cu implicații nemijlocite în declanșarea unei anorexii mentale sau a altor tulburări psiho-somatice.

Suprasolicitările de orice natură, surmenajul fizic sau intelectual prelungit, somnul insuficient, regimul de viață dezorganizat, excesul de autoritate, stările conflictuale proprii ca și cele din mediul ambiant al copilului, frustările afective, insuccesele unor realizări de mai tîrziu din perioada de școlar sînt tot atîția factori care, acumulîndu-se în timp, pot sta la originea unei anorexii mentale, aceștia uneori putînd determina în afara schimbării comportamentului copilului față de alimentația sa și modificarea comportamentului său general, precum și a structurii lui mintale, sub forma unor tulburări grave de ordin psihic, însoțite adeseori și de unele tulburări somatice.

Debutul anorexiei nervoase în perioadele de vîrstă mică se anunță obișnuit după un episod infecțios intercurent, sau la sugarul alimentat natural în cursul diversificării alimentației lui, cînd în mod dăunător mama reintroduce prînzul de noapte la sîn, ori imediat după înțărcare.

Se descriu și unele forme severe cu debut din primele săptămîni de viață, precum și unele forme de anorexie gravă a sugarului, cu evoluție acută și implicații de temut, răsfrînte asupra stării lui psihice și a personalității copilului, datorită leziunilor mintale ce pot fi determinate.

La aceste vîrste modalitățile de manifestare ale anorexiei nervoase îmbracă diferite aspecte, exprimate în principal prin pierderea poftei de mîncare și refuzul alimentației, care pot să antreneze chiar o stare de disperare și anxietate în familie, transmise cu ușurință copilului, mama recurgînd la diverse mijloace de așa zisă stimulare a interesului lui pentru a se hrăni, față de care el se va opune cu disperare. Astfel, iau naștere sau se accentuează stările conflictuale dintre părinți și copil, de obicei cu efect de durată, care au la origine atitudinea neadaptată a familiei față de comportamentul alimentar al copilului.

Alături de refuzul alimentației și în raport cu gradul subnutriției și intensitatea stărilor conflictuale, se pot asocia agitația, neliniștea și anxietatea, nerealizarea unei curbe satisfăcătoare a greutății copilului sau scăderea lui în greutate, cu creșterea riscului față de îmbolnăvirile infecțioase intercurente ale aparatului digestiv și respirator.

Anorexia instalată în perioadele de vîrstă mică se poate continua cu aceleași modalități de manifestare și mai tîrziu, la vîrsta preșcolară și de școlar.

Cînd anorexia nervoasă debută în perioada de școlar, la pubertate și mai ales la adolescență, manifestările ei îmbracă un alt

mod de exteriorizare, realizînd cadrul unei afecţiuni psihosomatice în adevăratul sens al cuvîntului.

Sînt interesate mult mai frecvent fetele, rareori apărînd la băieţi.

De cele mai multe ori primele manifestări se instalează brusc, prin refuzul alimentaţiei şi aversiunea faţă de mîncare, cărora li se mai pot asocia şi alte tulburări comportamentale, uneori de tipul unor fobii sau al unor manifestări isterice, care permit astfel recunoaşterea caracterului lor nevrotic şi eventualele conflicte sau suferinţe psihoafective.

În evoluţia imediată, inapetenţa instalată angajează o scădere ponderală importantă şi progresivă, alături de unele tulburări metabolice severe, fiind vorba mai ales de hipokalemia consecutivă pierderilor potasice determinate de autocomsupţie.

La fete, în prepubertate, apariţia menstrelor este amînată, iar în cursul pubertăţii şi la adolescente apariţia amenoreei şi a atrofiei tractului genital apar de regulă precoce, anticipînd uneori anorexia.

Funcţiile endocrine nefiind modificate, nivelele serice ale hormonilor gonadotropi sînt totuşi scăzute, răspunzînd favorabil însă după stimularea cu LRH, dar fără să fie influenţate de clomiphen. Astfel amenoreea apare ca fiind psihogenă, ca o consecinţă a unor factori etiologici comuni anorexiei nervoase, ca o manifestare clinică a însăşi anorexiei nervoase.

Nivelele serice ale STH-ului şi cortizolului sînt în schimb crescute, iar răspunsul la hipoglicemia insulinică provocată şi metyrapon exagerat, permiţîndu-se prin aceste teste de explorare a hipotalamusului diferenţierea anorexiei nervoase de hipopituitarismul primar.

În cursul evoluţiei, comportamentul bolnavului suferă continue modificări, devenind neliniştit, anxios, irascibil, uneori agresiv, dornic să se izoleze şi să efectueze în mod exagerat unele activităţi fizice sau intelectuale, în ciuda luciditătii lui perfecte şi a stării fizice precare, pe care o consideră ca o condiţie firească, în raport cu concepţia sa, de negare a corpului său.

Cauzele anorexiei nervoase apărută la aceste vîrste sînt legate de unele stări conflictuale mult mai complexe de ordin socioafectiv, la originea lor putîndu-se recunoaşte uneori participarea şi a altor tulburări psihotice sau comportamentale cu care se asociază.

Consecutiv subnutriţiei prelungite, starea de slăbiciune a bolnavului se accentuează treptat, spre caşexie şi moarte, letalitatea înregistrînd proporţii de pînă la 5—10%, după cum boala poate să evolueze favorabil prin remisiuni spontane sau sub influenţa tratamentului aplicat.

Diagnosticul anorexiei nervoase, indiferent de vîrsta la care apare, impune cunoaşterea amănunţită a mediului familial şi psihosocial al copilului, a comportamentului său şi a locului pe care îl deţine în familie, a relaţiilor afective şi a eventualelor stări conflictuale din această ambianţă, precum şi a stării de sănătate mintală a părinţilor. O astfel de analiză completă îşi aduce o reală contribuţie în precizarea factorilor ei cauzali şi a atitudinei terapeutice.

Totodată, anorexia nervoasă va trebui diferenţiată de anorexiile organice a căror origine va fi cercetată prin examenul medical şi investigaţiile de laborator necesare depistării lor, diagnosticul diferenţial impunîndu-se cu hipopituitarismul primar.

Tratamentul anorexiei nervoase din cursul perioadelor de vîrstă mică se adresează în primul rînd unor măsuri prin care să se realizeze îndepărtarea tuturor factorilor ce au intervenit în modificarea comportamentului copilului faţă de alimentaţia sa. Ele impun stabilirea unor noi relaţii şi atitudini din partea celor ce se ocupă de copil, corectîndu-se toate greşelile de îngrijire şi din alimentaţia lui, precum şi deficienţele de ordin afectiv ce au contribuit la declanşarea acestor stări conflictuale.

Se va recurge astfel la organizarea unui regim igienic de viaţă, cu respectarea unui program din care să nu lipsească viaţa în aer liber şi activitatea fizică, jocul şi odihna necesară, factorii naturali de călire.

O atenţie deosebită se va acorda alimentaţiei copilului, care va fi astfel condusă încît să permită promovarea rapidă a unei autonomii alimentare a copilului, recurgîndu-se la un orar de mese cu o pauză între

Scanned with OKEN Scanner

ele şi în cantităţi satisfăcătoare, după cerinţele lui. Se va putea începe chiar cu o dietă hidrică şi introducerea apoi în cantităţi progresive a alimentaţiei, copilul fiind lăsat pe cît posibil să mănînce singur. Respectarea cu stricteţe a pauzelor între prînzuri, obişnuirea unor deprinderi înaintea meselor, cum ar fi spre exemplu spălarea mîinilor, atmosfera de calm şi înţelegere, de voioşie şi optimism, de dragoste reţinută şi de autoritate blîndă, de unitate de vederi şi atitudine din partea celor din ambianţa sa sînt factorii cei mai favorabili de combatere a anorexiei nervoase, ce pot fi realizaţi numai cu concursul familiei.

În formele de anorexie severă, cu stări conflictuale grave, determinate mai ales de particularităţile nevrotice ale mamei, separarea copilului se impune ca o primă măsură, după cum în condiţiile unor frustări afective este tot atît de necesară prezenţa constantă a unei afecţiuni, manifestată prin căldura sufletească cu care vor fi îngrijiţi aceşti copii.

Copiilor neliniştiţi, agitaţi sau anxioşi li se vor putea administra unele medicamente calmante de tipul diazepamului sau fenobarbitalului, pe perioade limitate de timp.

Medicaţia tonifiantă sau eupeptică este mai puţin eficientă, administrată izolat de celelalte măsuri de îngrijire.

Cum în general aplicarea acestor măsuri de igienă mintală solicită multă răbdare şi înţelegere, vizînd perioade lungi de timp în vederea prevenirii şi combaterii şi a altor tulburări comportamentale, colaborarea cu medicul neuropsihiatru şi dispensarizarea acestor copii trebuie să devină o regulă.

Tratamentul anorexiei nervoase a copiilor de vîrstă mai mare mai ales din cursul pubertăţii şi a adolescenţei este anevoios, obligînd o îngrijire specializată, psihiatrică, prin internarea iniţială a bolnavului într-un astfel de serviciu şi continuarea apoi a supravegherii lui de durată în familie.

Măsurile terapeutice sînt complexe, adresîndu-se pe de o parte redresării imediate a stării generale şi de denutriţie a bolnavului, precum şi a tulburărilor activităţii gonadice, iar pe de altă parte psihoterapiei şi medicaţiei psihotrope, antrenînd în această supraveghere şi părinţii pentru obţinerea în timp a unor rezultate cît mai favorabile, deoarece aceşti bolnavi pot face recăderi sau să mai prezinte şi alte tulburări psihice.

HIPOPITUITARISMUL

Hipopituitarismul caracterizează acea patologie endocrină determinată de deficitul izolat sau multiplu al stimulilor hipofizari, asociaţi sau nu cu un diabet insipid, care poate să apară primitiv ca o manifestare idiopatică, sau secundar unor leziuni organice hipotalamo-hipofizare cel mai ades tumorale.

În condiţiile unor secreţii adecvate, hipopituitarismul ar mai putea surveni consecutiv şi deficitului sau lipsei de răspuns din partea receptorilor periferici, ca rezultat al „rezistenţelor" periferice faţă de STH, ori datorită inactivărilor produse asupra acestor hormoni prin diferite procese de ordin imunologic.

La originea lui, ar mai putea fi de asemenea invocate şi efectele inhibitorii exercitate asupra secreţiei acestor stimuli de către unele tulburări emoţionale, de unele stressuri periferice, după cum, în mod secundar, să apară drept urmare a administrării de durată şi în doze mari a cortizonicelor.

Cel mai frecvent întîlnit este hipopituitarismul idiopatic prin deficitul în unul sau mai mulţi hormoni hipofizari.

Hipopituitarismul prin deficitul izolat în unul din hormonii adenohipofizari, poate fi expresia insuficienţei secretorii a fiecăruia dintre aceşti hormoni, cu sublinierea de rigoare că insuficienţele izolate în ACTH şi TSH sînt cu totul excepţionale, după cum aceste deficite izolate pot evolua ca atare perioade îndelungate de timp şi să se complice apoi cu unele insuficienţe în mai mulţi dintre factorii stimulatori hipofizari.

Hipopituitarismul prin deficite secretorii multiple, din punct de vedere clinic şi biologic, se manifestă printr-o simptomatologie foarte variată, în raport cu predominenţele insuficienţelor hormonale respective, asocierea semnelor lor corespunzînd de regulă cu manifestările fiecăruia din deficitele secretorii constituite.

Scanned with OKEN Scanner

În practica obişnuită cel mai ades întîlnite sînt deficitele în hormonii de creştere, urmate apoi de cele în gonadotrofine, deşi incidenţa lor este totuşi rară.

Hipopituitarismul prin deficit în STH. Acest deficit se pare a fi cel mai ades întîlnit, manifestîndu-se ca un deficit izolat, sau de la debut asociat cu alte deficite. El poate fi consecinţa unor deficite funcţionale, sau secundare unor leziuni organice.

Formele cele mai frecvente sînt cele idiopatice, deşi la originea lor ar putea fi incriminată hipoxia la naştere, cel puţin în unele din cazuri.

Deficitele funcţionale idiopatice, definite şi forme sporadice, trebuiesc totuşi diferenţiate de forma familială cu deficit izolat în STH, denumită nanism familial ateliotic gonadotrofic, zis şi sexual, după P. C. Sizanenko, care este de fapt o eredopatie autozomală recesivă, uneori şi dominantă, care la rîndul ei trebuie diferenţiată de nanismul familial ateliotic hipogonadotrofic sau asexual, de asemenea o boală genetică autozomală recesivă.

Din rîndul formelor funcţionale face parte şi deficitul în STH determinat de carenţa afectivă şi precoce, care se exteriorizează clinic printr-un nanism însoţit cel mai ades şi de o întîrziere mintală. Copiii cu acest tip de nanism, denumit şi dwarfism psihologic simulînd un deficit idiopatic, sînt mici de statură, dar armonios dezvoltaţi, cu o greutate şi o talie cu mult sub vîrsta lor, precum şi cu o întîrziere însemnată a dezvoltării sistemului lor osos, cei mai mulţi dintre ei prezentînd şi o întîrziere mai mult sau mai puţin marcată a dezvoltării lor psihointelectuale, un anumit grad de înapoiere mintală, precum şi unele manifestări ce se însoţesc în mod constant de incontenenţă urinară şi de materii fecale, precum şi de polifagie, polidipsie şi poliurie, deşi capacitatea de concentrare urinară a rinichilor nu este modificată. Este o tulburare recunoscută ca posibil reversibilă, răspunsul la stimulii cu insulină şi arginină determinînd creşteri semnificative ale concentraţiei STH-ului în marea majoritate a cazurilor.

Formele idiopatice trebuiesc diferenţiate şi de insuficienţa în STH determinată de lipsa de răspuns a receptorilor periferici, expresia acestui hipopituitarism fiind consecinţa de cele mai multe ori a deficitului primar în somatomedină, a factorului respectiv de sulfatare sau de retenţie a azotului prin intermediul căruia hormonul de creştere îşi exercită acţiunea sa trofică.

Acest deficit realizează un tablou clinic asemănător hipopituitarismului prin deficit în STH, fiind recunoscut ca o boală familială, o eredopatie recesivă autozomală, după cum el mai poate să apară drept urmare şi a inactivării lui prin unele procese imunologice.

În aceste forme nivelele serice ale STH-ului sînt normale sau crescute, pe cînd cele ale somatomedinei plasmatice scăzute, pentru ca prin administrarea de STH nivelele sale să devină foarte crescute, iar răspunsul metabolic insuficient, remarcîndu-se o scădere semnificativă a ureei sanguine şi creşterea valorilor acizilor graşi liberi.

Unele deficite în STH, cu caracter intermediar, prin procese inhibitorii, pot fi realizate şi în condiţiile unui hipercorticism endogen sau indus prin medicaţia cortizonică cu doze mari şi de durată, putînd fi de asemenea întîlnite şi în cursul hipotiroidismului.

Formele secundare, consecutive unor leziuni organice, pot fi consecinţa unor defecte congenitale de tipul unor aplazii sau hipoplazii ale hipofizei, asociate de cele mai multe ori şi cu alte malformaţii cranio-cerebrale, oculare sau/şi ale hipotalamusului, ori urmarea leziunii distructive ce afectează hipofiza sau/şi hipotalamusul. De cele mai multe ori aceste tipuri de hipopituitarism angajează multiple deficite secretorii hipotalamo-hipofizare, asociate uneori şi cu un diabet insipid.

Hipopituitarismul prin deficit în STH, în peste jumătate din cazuri, are o origine necunoscută, încadrîndu-se ca o formă idiopatică exprimată printr-un deficit funcţional.

Copiii cu deficit în STH pot prezenta în jumătate din cazuri, după A. M. Di George, şi alte deficite secretorii hipofizare, care să se evidenţieze progresiv şi în timp.

Astfel deficitele ce se pot asocia insuficienţei în STH sînt cele în TSH sau ACTH, completînd prin manifestările lor caracteristice tabloul clinic al deficitului în STH,

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea deficitelor în gonadotrofine se face cunoscută abia spre pubertate, atunci cînd de fapt ele își exercită acțiunea lor.

Manifestările clinice proprii deficitului în STH sînt reprezentate în principal de întîrzierea creșterii și dezvoltării somatice a copilului, care se accentuează progresiv, realizînd în final nanismul hipofizar. Întîrzierea progresivă a creșterii acestor copii, răsfrîntă asupra taliei lor, îi situează sub cel de al treilea percentil dincolo de al doilea tip de abatere, în raport cu media normală a curbei corespunzătoare vîrstei lor.

La naștere acești copii prezintă în general o talie normală, deficitul creșterii apărînd după un interval de timp condiționat de factorii etiologici. În formele congenitale primele manifestări ale întîrzierii creșterii devin aparente din perioada de sugar, iar în cele idiopatice obișnuit după vîrsta de 2—3 ani, cînd încetinirea progresivă a ritmului înregistrează o acumulare medie anuală sub 4 cm.

Nanismul constituit în timp este în ansamblul lui armonios, copilul prezentînd un aspect normal dar miniatural, caracterizat printr-un cap mic cu proieminențele osoase mai puțin dezvoltate, nasul mic, trăsăturile feței mai puțin conturate, iar membrele și trunchiul relativ proporționate. Adeseori poate fi întîlnită o acromicrie sau o macroschelie relativă, ca și o obezitate tronculară moderată. Pielea este fină și prezintă unele mici cute, riduri, apărute pe fondul unor tegumente atrofice și lipsite la pubertate de pilozitatea caracteristică vîrstelor respective. Înfățișarea lor infantilă este contrastată de aspectul îmbătrînit pe care îl dau ridurile foarte fine. Astfel, în perioadele de preșcolar și școlar mic, acești copii par mult mai mici decît vîrsta pe care o au, prezentînd totodată un aspect gracil, pe cînd mai tîrziu să arate ca niște copii îmbătrîniți foarte devreme, care își mențin în continuare vocea ascuțită. Adeseori este întîrziată și dezvoltarea lor sexuală, mai ales dacă se asociază și un deficit secretor în gonadotrofine. Cînd acest deficit este marcat, atunci și dezvoltarea sexuală este mult tulburată, apariția caracterelor sexuale primare și secundare fiind mult amînată, iar pubertatea apărînd tîrziu, cu unele caractere incomplet dezvoltate și disociate, sub forma unui infantilism hipofizar.

În general dezvoltarea psihică a acestor copii parcurge o evoluție normală, dar la aceste vîrste conștienți de starea lor și ca urmare a acestor complexe constituite, frecvent ei pot prezenta unele tulburări comportamentale.

Creșterea lor în greutate urmează un același ritm foarte lent, proporțional cu creșterea taliei, fiind predominată mai degrabă de acumulările ponderale ale țesutului celular subcutanat, dezvoltat cu precădere pe trunchi, decît de dezvoltarea maselor musculare și ale viscerelor care se mențin hipotrofice.

Concomitent cu întîrzierea ritmului de creștere a taliei, este întîrziată și dezvoltarea țesutului osos, ușor de recunoscut prin întîrzierea apariției nucleelor de osificare conform vîrstei cronologice și persistența cartilagiilor de creștere mult peste vîrsta pubertară. Întîrzierea maturizării osoase se însoțește și de o întîrziere a apariției dentiției, dinții apăruți cariindu-se cu multă ușurință.

În cursul perioadelor de vîrstă mică sînt frecvent posibile accidentele hipoglicemice de foame, care pot îmbrăca uneori unele aspecte de mare gravitate, pînă la convulsii, stare letargică și comă. Apariția lor poate avea o mare însemnătate pentru diagnostic, dacă în contextul etiologic se întrevede eventualitatea originii lor printr-un deficit în STH.

Din punct de vedere clinic, asocierea deficitelor în TSH și ACTH se face de obicei cunoscută în cursul evoluției bolii, precocitatea și intensitatea manifestărilor lor fiind condiționate de factorii etiologici, care vor acționa cu o mai mare intensitate în condițiile unor leziuni organice, pînă la determinarea chiar a unui sindrom cu deficite multiple și globale.

Manifestările deficitului în TSH din cursul formelor idiopatice pot fi întîlnite mai tîrziu, recunoscîndu-le clinic și biologic prin modificările caracteristice ale unui hipotiroidism manifestat discret, ce se asociază deficitului în STH. Ele constau clinic din apariția unor tulburări trofice ale tegumentelor și fanerelor, accentuarea întîrzierii proceselor

Scanned with OKEN Scanner

creşterii şi a maturizării osoase, intensificarea crizelor hipoglicemice şi scăderea anabolismului proteic, iar biologic prin diminuarea moderată a fracţiunilor hormonale circulante ale iodemiei, testul Quérido, realizat prin administrarea de TSH, determinînd o creştere evidentă a funcţiilor tiroidiene.

Asocierea deficitului în ACTH se face cunoscută clinic prin apariţia unor tulburări digestive, a unor disfuncţii urinare şi a astheniei, precum şi prin accentuarea stărilor hipoglicemice.

Manifestările deficitului în gonadotrofine sînt mai frecvent întîlnite şi devin evidente clinic, aşa cum s-a arătat, la pubertate.

În formele secundare unor leziuni organice, deficitele constituite cel mai ades au un caracter global, manifestărilor lor asociindu-li-se în timp şi simptomatologia proprie a acestor factori, condiţionată de sediul, natura, originea şi evoluţia lor. Astfel, în cursul unor tumori hipotalamo-hipofizare poate să apară un sindrom de hipertensiune intracraniană cu toate manifestările lui sau numai unele tulburări oculare, cărora să li se asocieze şi un diabet insipid, după cum în formele secundare unor leziuni din cursul unor facomatoze, al histiocitozei X, al unor sechele meningocerebrale, însăşi manifestările acestor afecţiuni.

Diagnosticul hipopituitarismului prin deficit în STH se precizează cu ajutorul unor investigaţii biologice şi radiologice care impun pe de o parte diferenţierea acestui tip de nanism de nanismele prin alte cauze, iar pe de altă parte stabilirea originii acestui deficit.

Scăderea însemnată a valorilor serice pînă la 0 ale STH-ului, determinate prin metode radioimune, precum şi răspunsul limitat la testele de stimulare cu insulină şi arginină, ce nu depăşesc creşteri ale STH de 5—10 ng, cu valori sub 2 ng/ml în formele severe, reprezintă examenele cele mai utile şi hotărîtoare pentru precizarea acestui deficit.

Practicarea testului de stimulare la insulină, ca şi proba glicemiei provocate trebuiesc efectuate cu multă prudenţă, dacă se ţine seama de faptul că deficitul în STH se însoţeşte în mod constant de o hipoglicemie semnificativă, cu praguri mult mai scăzute, sub 0,7 g ‰, în formele asociate cu deficite secretorii multiple. Din această cauză, insulina poate fi folosită în doze şi sub 0,1 U/kg corp greutate.

Deficitul în STH mai poate fi determinat şi prin supresia indirectă a secreţiei lui, cu ajutorul hiperglicemiei provocate, realizabilă prin administrarea glucozei i.v. sau pe cale orală, care în condiţii normale va determina o creştere a valorilor serice ale STH în faza de hipoglicemie reacţională.

În condiţiile unor nivele serice normale sau crescute ale STH-ului se impune şi dozarea somatomedinei plasmatice pentru evidenţierea unui eventual deficit în acest factor, capabil să determine un nanism identic cu cel prin deficit în STH, denumit şi *nanism sau sindrom Laron.*

În cazurile cu deficite asociate apar ca foarte necesare şi determinările prin metode radioimune ale hormonilor tiroidieni, corticosuprarenalieni şi a ADH-ului.

Efectuarea radiografiilor de oase lungi şi ale pumnului, pentru stabilirea vîrstei osoase, aduce date preţioase prin punerea în evidenţă a întîrzierii apariţiei nucleelor de osificare şi a persistenţei cartilagiilor de creştere, stabilind astfel deficitul de maturizare a sistemului osos.

Examenul fundului de ochi, radiografiile de craniu, mai ales din profil şi cu deosebire cele ale şeii turceşti, sînt de o deosebită valoare pentru explorarea şi evidenţierea unor eventuale leziuni organice, cu precădere a unor formaţiuni tumorale, completîndu-se după nevoie, pentru localizarea lor, cu echografia şi unele examene scintigrafice sau arteriografice.

În formele secundare, condiţionat de factorii etiologici capabili să determine deficitul în STH, gama investigaţiilor va putea fi extinsă de la caz la caz şi cu alte explorări menite să aducă preciziuni în stabilirea acestor factori.

Afectarea activităţii hipotalamo-hipofizare, exprimată prin deficitul secretor în STH, implică astfel identificarea acestor factori posibili, de care depinde apoi atitudinea terapeutică de urmat, descriindu-se ca forme etiologice nanismele hipofizare idiopatice, cele congenitale asociate cel mai ades şi cu malformaţii craniocerebrale, cele familiale în al căror diagnostic ancheta familială deţine un rol important ca şi în formele

Scanned with OKEN Scanner

prin carență afectivă, precum și cele lezionale tumorale sau netumorale.

Diagnosticul diferențial al hipopituitarismului prin deficit în STH ridică numeroase probleme determinate pe de o parte de însăși varietatea modalităților lui de manifestare, iar pe de altă parte datorită numeroaselor cauze de altă natură, endocrină sau neendocrină, care pot să determine o tulburare însemnată a evoluției normale a creșterii și dezvoltării și să conducă în final la constituirea unui nanism.

Condiționat de varietatea modalităților de manifestare ale hipopituitarismului prin deficit în STH, în diagnosticul lui diferențial trebuie să se țină seama de faptul că acesta poate îmbrăca diferite forme clinice, întîlnindu-se, în raport cu afectarea hipotalamică, forme asociate cu diabet insipid și obezitate, sau în condițiile unor deficite și în alți factori adenohipofiziotropi, forme cu pubertate întîrziată, cu infantilism evident și forme asociate cu deficite în THS sau ACTH, după cum sînt descrise și unele forme cu deficit global în acești factori.

Acest diagnostic diferențial impune astfel excluderea unor nanisme și întîrzieri ale creșterii determinate de alți factori endocrini decît cei prin hipopituitarism cu deficit în STH, precum și a altor cauze în afara celor de origine endocrină.

Nanisme și întîrzieri ale creșterii somatice prin alți factori endocrini decît prin deficitul în STH pot fi întîlnite în cursul hipotiroidismului congenital sau juvenil, al diabetului zaharat, hipoparatiroidismului cronic și hipercorticismului, sau în cursul hipersecreției gonadotrope, care să realizeze un nanism hipergonadic.

Bolile cronice de nutriție și metabolice, în evoluția lor, datorită carențelor pe care le angajează, impietînd astfel procesele creșterii și dezvoltării cu cît sînt mai devreme instituite și tulburările lor mai de durată, pot fi cauze importante de determinare a unor întîrzieri însemnate ale creșterii somatice și chiar ale unor nanisme. Din rîndul lor, un loc important îl dețin afecțiunile cu deficite înăscute privind activitatea digestivă sau metabolică pentru diferite substanțe nutritive ce nu pot fi corectate prin medicație substitutivă sau regim dietetic adecvat.

În aceleași condiții pot interveni și numeroase alte boli cronice, dar mai ales cele malformative, din rîndul cărora fac parte cardiopatiile congenitale, encefalopatiile cronice, diferite hemopatii, mai ales anemiile hemolitice cronice, sau unele afecțiuni renale, digestive și ale aparatului respirator.

În rîndul acestor factori se înscriu și alte numeroase boli genetice, cu deosebire anomaliile cromozomiale sau bolile sistemului osteo-articular.

Diferențierea hipopituitarismului prin deficit secretor în STH de aceste afecțiuni apare mult mai puțin dificilă, dacă se ține seama de particularitățile clinico-biologice ale nanismului hipofizar în raport cu cele ale acestor afecțiuni și se va recurge, în anumite condiții, la obținerea tuturor datelor necesare pentru diagnostic.

Dificultăți mai mari pot surveni în precizarea diagnosticului formelor cu afectare hipotalamică sau în unele forme cu deficit global în factorii hipofizari, după cum deficitul idiopatic în STH poate fi mai greu de diferențiat de cel prin carență afectivă, sau de insuficiențele hipofizare prin procese de inactivare, deficit de somatomedină, sau prin alte procese determinante ale lipsei de răspuns din partea receptorilor periferici.

Evoluția și tratamentul insuficienței în STH sînt condiționate în principal de factorii lor etiologici, evoluția lor spontană conducînd în formele cu deficit izolat la constituirea unui nanism armonios, cu o talie sub 150 cm și pubertate întîrziată, precum și la riscul apariției unor accidente hipoglicemice mult mai frecvente și severe în perioadele de vîrstă mică, pe cînd în formele asociate și cu deficite în gonadotrofine această evoluție să îmbrace aspectul unui nanism hipofizar cu infantilism.

Evoluția formelor secundare lezionale tumorale sau netumorale, este subordonată totodată și evoluției însăși a acestor factori determinanți, fiind subordonată în același timp și posibilităților lor de îndepărtare. Prognosticul lor este astfel condiționat de gravitatea leziunilor produse și natura acestor factori, răspunsul favorabil depinzînd mai degrabă de precocitatea îndepărtării lor în formele posibile, decît de tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

hormonal substitutiv, iar în formele tumorale şi de caracterul lor recidivant.

Hipopituitarismul idiopatic prin deficit izolat în STH poate beneficia de un tratament substitutiv de lungă durată, administrîndu-se hormonul somatotrop extras din hipofize umane sau simiene cu specificitate de specie, răspunsul favorabil depinzînd de precocitatea începerii lui.

Posologia lui variază de la autori la autori, iar rezultatele dobîndite sînt încă neconcludente datorită şi dificultăţilor recoltării şi izolării acestui hormon. Aceste doze, după Institutul de Endocrinologie C. I. Parhon, sînt de 2—4 mg, administrate i.m. de 3—4 ori pe săptămînă, curele putînd fi continue sau discontinue, respectiv 2 luni din 3, după alte scheme.

Într-o primă etapă, în formele cu tratament instituit precoce, efectele produse asupra ritmului de creştere a taliei sînt remarcabile, obţinîndu-se sporuri în lungime pînă la 8—10 cm în primul an, după care acest ritm să devină mai lent. El nu intervine însă cu aceleaşi efecte spectaculare în favorizarea maturizării osoase şi a celei sexuale, pentru care în perioada pubertară se poate asocia şi medicaţia anabolizantă cu steroizi derivaţi ai androgenilor, în doze prudente pentru a fi evitate efectele secundare şi cele de maturizare osoasă precoce. Se recomandă în acest scop administrarea de *naposim* în doză de 1,5—2 mg/kg corp şi pe lună, asociat tratamentului cu hormon somatotrop sau numai singur, administrat cu aceeaşi prudenţă, în condiţiile cînd acest hormon lipseşte sau în formele cu rezistenţă imunologică dobîndită la STH, care poate să apară în primele 18 luni de la începerea tratamentului, constituirea ei obligînd întreruperea imediată a medicaţiei cu hormon somatotrop.

În formele însoţite şi de un deficit secretor important în TSH se pot asocia extrasele de tiroidă, iar în cele cu ACTH corticoizii.

Formele cu infantilism hipofizar, manifestate printr-o întîrziere evidentă a dezvoltării sexuale, vor putea beneficia la pubertate, după ce s-a realizat o creştere însemnată a taliei, şi de un tratament corectiv, fetele cu estrogeni şi progesterol, iar băieţii cu testosteron.

Hipopituitarismul prin deficit în gonadotrofine. Insuficienţa hipofizară în gonadotrofine, respectiv în LH şi FSH, este cunoscută sub forma unui hipogonadism hipogonadotrofic.

Din punct de vedere clinic, cînd acest deficit este angajat înaintea pubertăţii, se manifestă, numai la această vîrstă, prin amînarea instalării ei, prin absenţa semnelor dezvoltării şi maturizării sexuale, caracteristice perioadelor de pubertate şi adolescenţă.

Hipopituitarismul prin deficit în gonadotrofine poate fi izolat sub forma unei întîrzieri izolate a pubertăţii, sau asociat altor deficite în hormoni adenohipofizari, cel mai frecvent deficitului în STH, apărînd clinic sub forma infantilismului hipofizar descris anterior, cu nanism şi hipogonadism.

Totodată el se poate constitui ca o formă idiopatică, sau să survină secundar unor numeroase cauze, recunoscînd în rîndul lor aceiaşi factori comuni hipopituitarismului prin deficite multiple.

Pubertatea întîrziată izolată la rîndul ei poate avea o origine variată, putînd fi determinată şi de alte cauze decît prin deficitul izolat în gonadotrofine. Astfel, ea poate fi expresia şi a altor cauze de origine centrală sau periferică, înscriindu-se şi o formă de pubertate amînată esenţială.

Din rîndul formelor de pubertate întîrziată izolată prin hipogonadism de origine centrală mai fac parte, după L. David şi colaboratorii : *hipogonadismul hipogonadotofic cu anosmie*, descris şi sub denumirea de sindrom Kallman-De Morsier ; *pubertatea întîrziată din cursul sindroamelor polimalformative*, cum sînt sindroamele Laurence-Moon-Biedl şi Prader-Labhardt-Willi ; precum şi *pubertatea întîrziată din cursul atingerilor tumorale hipotalamice sau hipofizare.*

Pubertatea întîrziată izolată prin hipogonadism periferic cunoaşte drept cauze : *la fete* disgenezia gonadică pură, sau cea cu talie constituţională mică şi sindrom dismorfic, cum este sindromul Turner ; *la băieţi*, anorhidia şi torsiunea testiculară bilaterală ; *iar la ambele sexe* toate afecţiunile ce pot angaja disfuncţia bilaterală a gonadelor.

Cunoaşterea acestor aspecte are implicaţi deosebite pentru stabilirea diagnosticului

hipogonadismului prin deficit izolat în gonadotrofine, deoarece singurele lui manifestări clinice sînt exprimate prin întîrzierea izolată a pubertății, manifestare comună, după cum s-a arătat, și altor cauze.

Hipogonadismul hipogonadotrofic idiopatic în cele mai multe din cazuri interesează deficitele atît în LH cît și în FSH, rareori ele apărînd izolate și identificabile prin dozări radioimunologice sau teste de stimulare cu LHRH.

Tabloul clinic, în formele cu deficit izolat în gonadotrofine, însumează unele aspecte caracteristice. În linii mari este vorba de o categorie de băieți sau fete a căror creștere s-a dezvoltat normal pînă la pubertate, talia lor neprezentînd variații patologice. După această vîrstă, fiind de așteptat instalarea manifestărilor dezvoltării sexuale, în aceste cazuri, deși ritmul creșterii taliei încetinește, ele nu mai apar, copiii respectivi păstrîndu-și aspectul caracteristic infantil.

Nu în toate cazurile absența tuturor caracterelor sexuale secundare este prezentă, o anumită pilozitate caracteristică, limitată, precum și o ginecomastie putînd apărea la fete și chiar la băieți, care își păstrează totuși aspectul de tip feminin, în condițiile asocierii și a unui deficit în ACTH.

Vîrsta osoasă va înregistra o stagnare corespunzătoare vîrstei de 12—13 ani la băieți și de 10—11 ani la fete, gonadotrofinele plasmatice și urinare fiind cu valori foarte scăzute sau absente, valori caracteristice perioadei prepubertare.

În asemenea situații, prima întrebare care se pune se va referi la faptul dacă este vorba de o pubertate amînată esențială, aspectul cel mai ades întîlnit, sau de un deficit secretor în gonadotrofine, în favoarea pubertăți amînate esențiale pledînd antecedentele familiale, care pot fi întîlnite și în hipogonadismul hipogonadotrofic idiopatic izolat, dar cu particularitățile clinice caracteristice fiecăreia dintre ele.

Pentru orientarea în continuare a diagnosticului clinic, la băieți de o mare valoare se înscrie aspectul testiculelor, care în pubertatea amînată esențială își păstrează mărimea lor din perioada prepubertară, la un volum de 1—2 ml, pe cînd în hipogonadismul hipogonadotrofic idiopatic izolat ei sînt duri, hipotrofici, sub 1 ml ca volum, însoțiți adeseori de o criptorhidie uni sau bilaterală, un oarecare grad de hipoplazie a bursei scrotale, organele sexuale externe fiind hipoplazice.

La fete este citată, dar greu de pus în evidență prin celioscopie, o hipoplazie a ovarelor și uterului.

În evoluția sa spontană, hipogonadismul hipogonadotrofic se va însoți în adolescență și mai tîrziu și de o macroschelie asociată caracterului impuber pe care îl prezintă.

Cînd acestor manifestări li se alătură anosmia sau chiar o hiposmie, evidențiate și prin teste obiective, atunci mai mult ca sigur este vorba de un *sindrom Kallman-De Morsier*.

Diagnosticul pozitiv al hipogonadismului hipogonadotrofic se precizează cu ajutorul unor examene biologice curente, efectuate numai după ce s-a depășit perioada prepubertară și pubertatea.

Gonadostimulinele urinare rămîn astfel în continuare scăzute sau absente, sub 25 U.S. sau chiar 0,3 U.S., precum și nivelele plasmatice ale FSH-ului și LH-ului, iar la băieți și ale testosteronului.

În formele în care nivelele urinare nu sînt prea scăzute, atunci deficitul în gonadotrofine poate fi izolat numai pentru LH, precizarea lui impunînd efectuarea de dozări radioimunologice și unele teste de stimulare.

Valorile urinare ale 17-cetosteroizilor urinari sînt ușor scăzute la băieți, menținîndu-se la fete în limite normale.

Un argument în favoarea diagnosticului hipogonadismului prin deficit în gonadostimuline îl constituie lipsa de răspuns la testul de stimulare cu LHRH, care uneori poate fi și pozitiv, atunci cînd deficitul gonadotrop are o origine hipotalamică, evidențiind numai o reducere a rezervelor hipofizare mai ales în LH.

Testul de stimulare testiculară la băieți prin gonadotrofine corionice (HCG) antrenează în hipogonadismul hipogonadotrofic un răspuns insuficient, spre deosebire de pubertatea întîrziată esențială, unde acesta este cel mai adesea normal.

Stimularea prin dexametazonă, cu rol de frînare a activității suprarenaliene, va evi-

Scanned with OKEN Scanner

denţia menţinerea în limite scăzute, reziduale, fracţiunea androsteron-etiocolanolon, pe cînd asocierea la acest test şi pe cel de stimulare gonadică cu HCG va permite în linii generale aprecierea răspunsului gonadelor prin creşterea nivelelor plasmatice ale testosteronului şi respectiv ale estrogenilor, stimularea repetată şi în doze mari prin HCG reliefînd de fapt sensibilitatea gonadelor.

Diferenţierea hipogonadismului hipogonadotrofic de o pubertate întîrziată izolată printr-un hipogonadism periferic hipergonadotrofinuric primar se poate realiza de asemenea cu ajutorul acestor investigaţii biologice. Astfel, în această ultimă formă, gonadotrofinele urinare (GUT) sînt în general crescute, ca şi nivelele plasmatice şi urinare, determinate prin dozări imunologice, ale LH şi FSH-ului, ale căror valori vor înregistra creşteri marcate, chiar şi înaintea vîrstei pubertare, mai ales pentru LH, după stimularea prin LHRH.

Evoluţia şi tratamentul hipopituitarismului prin deficit în gonadotrofine sînt condiţionate în principal de medicaţia substitutivă aplicată şi cauzele care angajează acest deficit.

Evoluţia spontană a hipogonadismului hipogonadotrofic este dominată, în continuare, de absenţa caracterelor sexuale secundare, macroschelia însoţitoare, aspectul de eunuc la băieţi şi sterilitatea aproape constantă.

Sub tratamentul substitutiv se poate realiza, prin intermediul hormonilor periferici, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, iar cu ajutorul gonadotrofinelor, combaterea sterilităţii.

Dificultăţile cele mai mari survin asupra alegerii momentului începerii acestui tratament, deoarece hipogonadismul hipogonadotrofic poate fi uşor confundat cu o pubertate amînată esenţială.

În absenţa unei întîrzieri staturale însemnate, acest tratament poate fi început la vîrsta de 16—17 ani, dacă semnele pubertăţii nu au fost încă anunţate şi investigaţiile efectuate pledează pentru diagnosticul deficitului în gonadotrofine.

La fete, începerea tratamentului cu hormoni periferici de tipul etinyl-oestradiol pare a fi cel mai indicat deoarece prin intermediul lor se realizează o dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, fără să aibe, se pare, şi unele consecinţe ulterioare nefavorabile, de determinare a unei sensibilităţi la gonadotrofine, cînd administrarea lor devine necesară abia mai tîrziu, fiind rezervată declanşării fertilităţii, prin asocierea în acest scop de gonadotrofine postmenopauză şi corionice (HMC şi HCG). *Etinyl-oestradionul* va putea fi administrat zilnic, cîte 10—25 μg, timp de 6—8 luni şi apoi în primele 25 de zile ale fiecărei luni, sau *didrogesteron*, 10 μg pe zi din a 10-a pînă în a 25-a zi.

La băieţi, tratamentul poate fi început prin administrarea de *gonadotrofine corionice* (HCG), care pot stimula în timp secreţia testosteronului, în doze iniţiale de 500—1 000 U, administrate i.m., de 2—3 ori pe săptămînă, timp de 2—3 luni, după care se va trece la creşterea lor treptată la 2 000 U şi apoi pînă la 5 000 U, administrate de 2—3 ori pe săptămînă. Urmare acestui tratament, are loc în timp dezvoltarea marcată a caracterelor sexuale secundare, oprirea lui după dezvoltarea pubertăţii angajînd regresia acestor caractere sexuale. Din acest moment se va putea recurge la medicaţia substitutivă cu *metyl-testosteron* pe cale orală în doză de 10—30 mg pe zi, sau la *testosteron-retard*, administrat i.m. cîte 250 mg la interval de 3 săptămîni.

În general, tratamentul hormonal substitutiv trebuie condus cu prudenţă şi mai ales cu multă răbdare, vizînd în acelaşi timp măsuri educative şi de ordin psihologic, precum şi înţelegere din partea acestor tineri şi a aparţinătorilor lor.

HIPERPITUITARISMUL

Excesul secretor al adenohipofizei, cu caracter patologic, poate surveni în diferite circumstanţe, cauzele lui fiind variate, deşi incidenţa sa este foarte rară, aproape excepţională, comparativ şi cu sindroamele determinate de către deficitele secretorii hipofizare.

Hiperpituitarismul poate interesa secreţia în exces a diferiţilor hormoni adenohipofizari, cele mai frecvent întîlnite fiind, cu

Scanned with OKEN Scanner

toată raritatea lor, hipersecreția de STH, responsabilă de gigantism și acromegalie, precum și hipersecreția de gonadotrofine, vinovată la copil de determinarea unei pubertăți precoce izosexuale adevărate.

La copil mai poate fi întîlnită și o hipersecreție patologică cu ACTH, responsabilă în aceste condiții de instalarea unui sindrom Cushing de origine centrală, atunci cînd natura hiperpituitarismului este legată de o tumoră secretantă de tipul unui adenom bazofil.

Hipersecreția în TSH este raportată ca o entitate întîlnită în condiții excepționale.

Hiperpituitarismul este declanșat de obicei de tumorile hipofizare secretante, fiind vorba în general de adenoamele secretante eozinofile, bazofile, cromofobe sau mixte, fiecare dintre ele cu o anumită predilecție pentru hipersecreția unora dintre hormonii adenohipofizari.

Hipersecreția de gonadotrofine, determinînd pubertatea precoce, poate fi consecutivă și altor cauze decît cele tumorale secretante sau nesecretante, din această cauză ea este și mai frecvent posibilă. Din rîndul lor fac parte tumorile hipotalamice posterioare de tipul hamartoamelor, astrocitoamelor și mai rar al teratoamelor, glioamelor sau angioamelor, sau tumorile anterioare ale ventriculului al 3-lea extinse posterior, înregistrîndu-se printre aceste tumori la băieți și tumorile pineale sau pinealomul ectopic.

Uneori glioamele extinse asupra hipotalamusului pot determina numai secreția în exces a T.S.H-ului și A.C.T.H-ului.

Printre cauzele netumorale ale acestui tip de pubertate precoce, mai pot face parte și unele malformații și afecțiuni cronice neurologice cum ar fi oxicefalia, unele encefalopatii congenitale genetice sau sechelele traumatismului obstetrical, ale unor meningoencefalite sau hemoragii cerebrale, precum și unele facomatoze sau sindroame complexe.

O hipersecreție funcțională de hormoni adenohipofizari se poate produce și în condițiile cînd hipofiza este suprasolicitată de unele deficite secretorii primare ale glandelor endocrine periferice, cum ar fi hipogonadismul, hipoadrenalismul sau hipotiroidismul.

Hipotiroidismul, în evoluția sa de durată, se poate face vinovat și de angajarea chiar a hiperplaziei hipofizei, însoțită de modificarea șeii turcești și un sindrom de hipertensiune intracraniană, manifestări ce dispar repede la tratamentul cu tiroidă, dar care nu trebuiesc confundate, după A. M. DiGeorge, cu cele proprii unor tumori hipofizare primare a căror reducere de asemenea se poate realiza rapid sub același tratament.

Se descrie un „gigantism cerebral" întîlnit ocazional și în cursul unor neurofibromatoze, consecutiv unor hipersecreții funcționale hipofizare.

Un hipercorticism funcțional poate să apară și în cursul obezității, alături de o pubertate întîrziată, acești copii prezentînd de obicei o talie mai mare decît semenii lor normali, precum și o vîrstă osoasă întîrziată, după cum deficitul netratat în hormoni gonadotropi, la adolescență se însoțește de o talie mai mare și o macroschelie, asociate celorlaltor modificări somatice de tip eunucoid.

Sindromul Marfan, ca și tireotoxicoza se pot manifesta printr-o creștere accentuată a taliei, impunînd diferențierea lor de un hiperpituitarism adevărat, de o acromegalie, chiar dacă s-ar datora unor tulburări secretorii funcționale intercurente.

Dintre manifestările patologice ale hiperpituitarismului, locul cel mai important îl dețin gigantismul și acromegalia, determinate de hipersecreția hormonului somatic (STH), precum și pubertatea precoce adevărată, consecutivă hipersecreției de gonadotrofine, afecțiuni pe care le vom descrie în continuare.

Gigantismul și acromegalia. Aceste boli endocrine recunosc o aceeași cauză, exprimată de hiperactivitatea secretorie a adenohipofizei în STH, diferențierea lor clinică rezultînd, față de procesele creșterii, de momentul cînd această tulburare secretorie își desfășoară activitatea sa. Din acest punct de vedere, ele pot fi reunite într-o aceeași entitate, denumită *macrosomia hipofizară*.

Gigantismul este astfel expresia clinică a hiperpituitarismului în exces de STH, care se anunță înainte de pubertate, cînd creșterea în lungime a oaselor este încă permisă pe cînd *acromegalia*, caracterizată numai prin creșterea lor în grosime, apare după puber-

tate, la adolescenţă sau vîrsta adultă, după ce a avut loc osificarea cartilagiilor de creştere, existînd adeseori la copil forme de gigantism acromegalic în care modificările patologice afectează atît creşterea în lungime a oaselor cît şi grosimea extremităţilor lor.

Hiperpituitarismul prin exces secretor în STH din cadrul macrosomiei hipofizare se datorează unui adenom hipofizar eozinofil sau cromofob, secretant de STH, forma cu celule cromofobe fiind considerată mult mai extensivă decît cea cu eozinofile.

Se citează de asemenea că unele adenoame secretante pot fi întîlnite şi în cursul unor facomatoze cum este boala Recklinghausen sau în cursul sindromului Mac Cune-Albright, afecţiuni netumorale cu răsunet asupra sistemului nervos central. Sindromul Mac Cune-Albright, sau sindromul Albright, se poate face vinovat şi de determinarea unei pubertăţi precoce adevărate mai ales la fetiţe.

Printre factorii determinanţi ai hiperpituitarismului cu exces de STH se citează şi unele tumori hipotalamice.

Gigantismul este foarte rar întîlnit, înscriindu-se ca o macrosomie hipofizară determinată de excesul secretor în STH apărut în perioadele de vîrstă cînd nu s-au încheiat procesele creşterii în lungime, cînd încă nu s-au închis cartilagiile de creştere, procesele de osificare şi maturizare ale nucleelor de osificare păstrîndu-şi caracteristicile lor normale, corespunzător vîrstei cronologice.

Sînt considerate ca gigantisme deviaţiile în plus ale lungimii cu peste 40%, după Fanconi, sau cu peste 20%, după Constantinescu şi V. Petrescu-Coman, faţă de valorile standard ale taliei corespunzătoare vîrstelor respective, aprecieri necesar de a fi corelate cu sporul în lungime pe care îl înregistrează generaţiile actuale în concordanţă cu accelerarea genetică seculară, precum şi cu particularităţile individuale ale copiilor proveniţi din familii cu talie înaltă.

Din punct de vedere etiopatogenic, el recunoaşte acele cauze amintite, fiind vorba, în cele mai multe dintre cazuri, de prezenţa unui adenom hipofizar hipersecretant de STH şi mult mai rareori numai de o hiperplazie a hipofizei, care să explice astfel creşterea exagerată în lungime a oaselor şi uneori, în formele severe, a viscerelor şi a întregului organism.

Din punct de vedere clinic, manifesta a revelatoare este redată de accelerarea vitezei de creştere, al cărei debut se situează de cele mai multe ori după vîrsta de 5 ani sau la prepubertate, aceşti copii prezentînd o creştere exagerată, care va conduce în final la însumarea unor depăşiri de peste 20—30% a taliei lor faţă de normal. De cele mai multe ori excesul de creştere se petrece mai ales pe seama trunchiului şi a membrelor inferioare, însoţindu-se uneori de cifoze, scolioze, genu valgum, sau alte deformări osoase.

În formele severe se pot întîlni şi alte manifestări ale macrosomiei, constînd din cap mare, gură largă, nas lăţit, limbă mare, tegumente îngroşate, cardiomegalie, megastomac sau al întregului tract digestiv.

Maturarea ţesutului osos urmează o evoluţie normală, vîrsta osoasă fiind în concordanţă cu cea cronologică a copilului. Adeseori însă gigantismul îmbracă o formă clinică de tip acromegalic, însoţindu-se astfel şi de o creştere exagerată a oaselor în grosime la nivelul extremităţilor lor.

Instalarea şi evoluţia pubertăţii pot să decurgă normal, sau să se însoţească de unele tulburări ale dezvoltării sexuale, uneori destul de severe, întîrzierea acestei dezvoltări conducînd chiar la un infantilism, asociat cu o obezitate mai mult sau mai puţin manifestă.

Aceşti copii sînt susceptibili la infecţii intercurente foarte frecvente şi severe, prezentînd totodată şi unele tulburări comportamentale.

Diagnosticul gigantismului, enunţat pe baza datelor clinice marcate de exagerarea ritmului creşterii, se precizează odată cu evidenţierea şi a unor modificări patologice biologice. Astfel, valorile serice ale STH-ului se vor situa la nivele crescute şi foarte crescute, depăşind uneori 400 ng/ml, care prin testul hiperglicemiei provocate nu se modifică, putîndu-se obţine unele reacţii paradoxale prin folosirea altor stimuli. Testele de toleranţă ale glucozei adeseori pot fi modificate, evidenţiind un prediabet sau diabet, iar fosfatazele serice alcaline, ca şi fosforemia sînt de asemenea crescute. În

Scanned with OKEN Scanner

urină, în mod constant, este găsită în cantități mari hidroxiprolina.

Examenul fundului de ochi, al cîmpului vizual și radiografia șeii turcești, repetate în timp, sînt de un real folos pentru evidențierea tumorii hipofizare și urmărirea evoluției sindromului de hipertensiune intracraniană.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rînd cu creșterile staturale accentuate ale copiilor normali dar cu talie mare, întîlnite cu deosebire în perioadele prepubertare sau de preadolescență.

Această diferențiere se mai impune cu tireotoxicozele, hipogonadismul sau sindromul Marfan, care se pot însoți de creșteri mai însemnate ale taliei, precum și cu gigantismele cerebrale determinate de unele tulburări funcționale secretorii hipofizare consecutive unor sechele encefalopatice, sau altor cauze, tulburări ce pot să apară ocazional și în cursul lipodistrofiei.

Evoluția spontană a gigantismului este condiționată de mai mulți factori, pe primul plan situîndu-se evoluția însăși a tumorii hipofizare secretante, precum și intensitatea acestor secreții.

Bolnavii cu gigantism au în general o durată de viață mult mai redusă.

În afara infecțiilor repetate pe care le pot contracta cu foarte multă ușurință, constituindu-se ca un adevărat risc, în timp, manifestărilor amintite li se pot alătura semnele unui sindrom de hipertensiune intracraniană, determinat de evoluția progresivă a tumorii hipofizare, care se poate constitui și ca o cauză de deces.

Nu rareori în formele grave și în timp poate să se instaleze și un diabet zaharat, după cum, în cursul formelor evoluate, poate să apară și o cașexie hipofizară.

Tratamentul este dificil de aplicat, constînd din ablația tumorii hipofizare pe cale chirurgicală, sau prin röentgen sau radioterapie, în raport cu evoluția sindromului de hipertensiune intracraniană și accesibilitatea intervențiilor.

Prevenirea și combaterea energică a infecțiilor, reglementarea aportului glucidic sub controlul glicemiei, tratamentul corespunzător al tulburărilor dezvoltării sexuale și al diabetului zaharat eventual asociat sînt măsuri ce trebuiesc de asemenea cuprinse în planul terapeutic.

Acromegalia, apărînd ca o consecință a excesului secretor în STH cu debut constituit după instalarea pubertății, cînd cartilagiile de creștere s-au închis, reprezintă de fapt forma de manifestare a macrosomiei hipofizare caracteristică vîrstei adulte, recunoscînd aceiași factori etiopatogenici ai gigantismului.

Din punct de vedere clinic, modificările patologice petrecute asupra țesutului osos nemaiputînd angaja o creștere a sa în lungime, vor determina creșterea oaselor lungi în grosime, mai ales la nivelul extremităților lor, însoțindu-se totodată și de dureri articulare. Macrosomia va angaja creșteri exagerate în grosime ale membrelor, degetelor și feței prin macroschelia oaselor lor, îngroșarea tegumentelor, precum și hipertrofia limbii, redînd un aspect caracteristic bolnavului.

Ca și în gigantism vor fi întîlnite aceleași modificări patologice biologice, tratamentul acromegaliei fiind același cu al gigantismului.

Pubertatea precoce prin exces secretor în gonadotrofine. Secreția exagerată a gonadotrofinelor, determinată de diferite cauze, este în același timp o cauză însemnată a pubertății precoce izosexuale adevărate, întîlnindu-se nu atît de rar ca o formă de manifestare a hiperpituitarismului la copil.

Însemnătatea acestor aspecte decurge și din faptul că acest tip de hiperpituitarism nu recunoaște ca factori determinanți tumorile secretante hipofizare. La originea lui se pot înscrie totuși și unele tumori cum sînt cele epifizare, pinealoamele ectopice, tumorile hipotalamice posterioare, cele anterioare ale celui de al 3-lea ventricul cu extensie posterioară, sau unele afecțiuni neurologice netumorale de tipul unor anomalii congenitale sau sechelare post-meningoencefalice, traumatice, hemoragice sau ale traumatismului obstetrical precum și cele din cursul unor facomatoze, boli metabolice, sindroame complexe cu localizări hipotalamo-hipofizare.

Printre factorii care mai pot interveni în determinarea unei pubertăți precoce izosexuale adevărate se mai înscriu hipotiroidismul evoluat și netratat, insuficiența supra-

renaliană primară, unele teratoame cu sedii variabile, precum şi hepatomul malign la băieţi.

Pubertatea precoce izosexuală adevărată poate să apară astfel ca o manifestare secundară diferitelor procese patologice amintite, înscriindu-se, după J. C. Desbois şi colaboratorii, numai într-o incidenţă de pînă la 10% la fete şi de 40—50% la băieţi, marea majoritate a cazurilor la fete de pînă la 90%, iar la băieţi între 50—60% fiind expresia unor forme idiopatice de obicei nefamiliale.

În acelaşi timp, această pubertate precoce adevărată trebuie diferenţiată de formele tranzitorii cu sau fără chisturi ovariene la fete şi mai ales de pseudo-pubertatea precoce izosexuală determinată la băieţi de hiperandrogenismul endogen de origine testiculară prin tumori testiculare secretante, rar întîlnit, sau de origine suprarenală prin tumori sau hipoplazia virilizantă a acestei glande, precum şi de cel indus prin medicaţia androgenă şi cu steroizi anabolizanţi, iar la fete de estrogenia produsă de unele tumori feminizante de origine ovariană şi suprarenaliană, sau cea provocată prin administrarea unor medicamente, cosmetice sau chiar unele alimente în care s-au inclus astfel de hormoni.

Există şi forme nepatologice de pubertate precoce, apărînd ca variante ale pubertăţii normale, sub forma unor pubertăţi avansate simple sau a unor pubertăţi disociate.

Se înţelege prin pubertate precoce acea maturare pubertară instalată înaintea vîrstei normale de apariţie a ei, fie sub forma unei pubertăţi complete cu toate caracterele sexuale caracteristice sexului copilului, încadrată *ca o pubertate precoce izosexuală*, fie prin apariţia izolată numai a unuia din caracterele secundare sexuale, denumită *pubertate precoce disociată*, descriindu-se şi un al treilea tip de pubertate precoce, *pubertatea heterosexuală*, particularizată prin apariţia precoce a caracterelor sexuale secundare în discordanţă cu sexul copilului.

Se apreciază ca pubertate precoce, apariţia ei înaintea vîrstei de 8 ani la fete şi de 9 ani la băieţi.

Dintre aceste trei forme, cea mai frecventă se înscrie pubertatea sexuală disociată, remarcîndu-se fie prin dezvoltarea

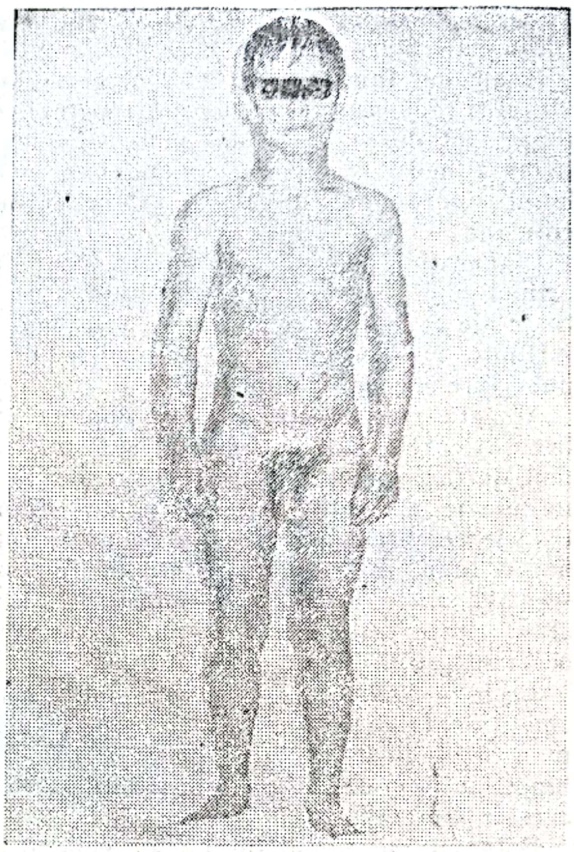


Fig. 11. **Pubertate izosexuală precoce adevărată** la un copil în vîrstă de 8 ani, instalată cu un an în urmă.

prematură a pilozităţii pubiene, semn primordial şi în celelalte forme de pubertate precoce, sau dezvoltarea precoce a sînilor fie a menarhei la fete.

Pubertatea precoce izosexuală adevărată se întîlneşte cu o predominenţă la fete de 4 ori mai mare faţă de băieţi, din care, aşa cum s-a arătat, 90% la fete sînt forme idiopatice, pe cînd la băieţi numai 50—60%, descriindu-se şi unele cazuri familiale.

Revenind asupra etiologiei formelor secundare, aşa cum s-a mai subliniat, originea lor este predominată de factorii neurologici amintiţi, putînd fi adeseori uşor identificaţi dacă manifestărilor proprii pubertăţii precoce li se alătură unele tulburări ale dezvoltării psihomotorii, convulsiile sau alte semne ale sindromului de hipertensiune intracraniană, precum şi simptomele particulare fiecăreia din bolile determinante.

Printre afecţiunile ce se însoţesc în mod particular de o pubertate precoce izosexuală

Scanned with OKEN Scanner

adevărată sînt citate displazia fibroasă a oaselor, denumită și sindromul Mac Cune-Albright, nanismul intrauterin descris de Silver-Russel, precum și pubertatea de tip central asociată în foarte rare cazuri mixedemului, sau în mod excepțional, insuficienței suprarenale cronice.

În cursul sindromului Mac Cune-Albright, pubertatea se poate instala foarte devreme, uneori chiar sub vîrsta de 2 ani, însoțindu-se pe lîngă manifestările proprii sindromului și de alte tulburări endocrine, pe cînd nanismul intrauterin să se manifeste ca o formă idiopatică.

Din punct de vedere patogenic, în formele idiopatice și cele secundare, neurologice, tumorale sau netumorale, pubertatea precoce este determinată de secreția gonadostimulinelor ce recunoaște o origine hipofizară.

O aceeași origine inițială s-ar întîlni și în formele tranzitorii, secreția hipofizară de gonadotrofine fiind responsabilă de formarea, după unii autori, a chistelor ovariene la fete, care ulterior, cînd rezervele hipofizare s-au epuizat, sînt capabile prin mecanisme proprii să secrete gonadostimulinele responsabile de instituirea unei pseudopubertăți precoce, care să dispară după îndepărtarea chirurgicală sau dispariția spontană a acestor chiste.

În cazurile de pubertate precoce adevărată, însoțind unele tumori cu alte localizări cum ar fi teratoamele chiar și cele cerebrale, sau la băieți hepatomul malign, pubertatea precoce ar fi declanșată de însăși gonadostimulinele secretate de aceste tumori.

Din punct de vedere clinic, pubertatea precoce izosexuală adevărată nu se diferențiază prea mult de manifestările unei pubertăți normale, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare urmînd de obicei o cronologie asemănătoare.

În mod cu totul particular, ca semn de alarmă la fete se poate constitui apariția precoce a menstrelor.

Semnul cel mai constant de debut, atît la fete cît și la băieți, îl constituie accelerarea creșterii taliei și a maturizării osoase, vîrsta osoasă depășind pe cea cronologică și a taliei, din care cauză acești copii, mai ales băieții, vor prezenta la sfîrșitul pubertății o talie mai mică decît cea corespunzătoare unor limite normale.

Apariția și evoluția pubertății precoce izosexuale adevărate au o mare variabilitate, fără să fie prea mult condiționate de factorii etiologici amintiți.

Mai degrabă se poate vorbi în formele secundare de evoluția proprie a afecțiunilor determinante. Astfel, în unele din aceste forme debutul pubertății precoce se poate situa foarte devreme, dar evoluția acestei pubertăți să fie foarte lentă sau să regreseze spontan, după cum sînt citate cazuri cu pubertate precoce adevărată idiopatică cu debut din primii ani de viață, dar care apoi să evolueze spre o talie în limite normale.

Diagnosticul pozitiv și diferențial al pubertății precoce izosexuale adevărate ridică numeroase aspecte.

Pe primul plan se situează obligativitatea precizării cadrului ei ca o entitate clinico-biologică, diferențiind-o de pseudopubertatea precoce izosexuală și apoi de cea heterosexuală, iar în formele apărute aproape de vîrsta pubertară, de pubertatea nepatologică întîlnită sub forma unei pubertăți avansate simple sau disociate.

Această etapă este imediat urmată de nevoia stabilirii originei ei. Chiar dacă la fete incidența pubertății precoce adevărate este reprezentată în 90% din cazuri de forma idiopatică, iar la băieți, între 50—60%, cercetarea unor factori determinanți eventuali devine tot atît de necesară pentru asigurarea unei conduite terapeutice adecvate.

Din acest punct de vedere, informațiile anamnestice, pe lîngă manifestările clinice proprii pubertății precoce și cele caracteristice unora din factorii determinanți posibili, ca și unele investigații biologice și radiologice sînt de un real folos.

Printr-o anamneză minuțioasă se pot obține încă din acest stadiu de examinare unele date foarte prețioase privind identificarea unei pseudo-pubertăți izosexuale induse medicamentos, sau la fete și prin intermediul unor cosmetice sau alimente cu adaus hormonal, care se va rezolva prin suprimarea acestor factori.

Tot din această etapă a investigațiilor anamnestice, se pot stabili și unele date

Scanned with OKEN Scanner

legate de unele eventuale antecedente sau manifestări neurologice recente, care să ne îndrepte spre o pubertate precoce adevărată cu o astfel de etiologie, pentru ca instalarea rapidă a unei pubertăţi precoce să ne orienteze spre o origine tumorală sau chiar idiopatică.

Asocierea unor dureri abdominale, alături de modificarea stării generale a copilului şi apariţia unui sindrom febril în cadrul unei pubertăţi precoce disociate, dar în absenţa dezvoltării testiculare la băieţi, pot sugera o origine suprarenaliană a acestei pubertăţi, iar, o hipertrofie marcată a unui testicul la băieţi, sau surprinderea prin palparea abdomenului şi tuşeul rectal, la fete, a unor formaţii chistice pot pleda în favoarea unei asemenea etiologii, dezvoltarea uniformă a testiculelor pledînd pentru o pubertate precoce adevărată.

Prin intermediul tuşeului rectal se poate aprecia şi stadiul de dezvoltare a uterului la fete, iar la băieţi prezenţa unor eventuale modificări ale prostatei.

Aprecierea apariţiei pubertăţii va trebui să fie consemnată prin urmărirea comparativă a tuturor elementelor caracteristice dezvoltării sexuale, aşa fel încît prin intermediul lor să se poată aprecia dacă este vorba de o pubertate precoce izosexuală sau de o pseudopubertate disociată, fiecare dintre aceste două tipuri corespunzînd unor cauze diferite.

În formele de pubertate precoce adevărată secundare unor leziuni neurologice tumorale sau netumorale, din antecedentele copilului ca şi prin examenul clinic pot fi puse în evidenţă unele din simptomele lor caracteristice, examenul fundului de ochi, al cîmpului vizual, E.E.G. şi radiografia şeii turceşti aducînd date preţioase în stabilirea etiologiei lor tumorale.

Prezenţa unei hipertensiuni arteriale sistemice se constituie ca un semn important ce poate pleda în favoarea unei origini suprarenaliene.

Determinarea vîrstei osoase şi corelarea ei cu vîrsta cronologică şi a creşterii staturale, ca şi evaluarea curbei staturoponderale fac parte din rîndul investigaţiilor obligatorii, surprinderea în antecedentele imediate a unei accelerări însemnate a ritmului creşterii staturale atrăgîndu-ne atenţia asupra existenţei unei secreţii active de hormoni gonadici.

Explorările biologice urmăresc punerea în evidenţă a activităţii hipofizare gonadotrope prin dozarea radioimună a LH şi FSH plasmatici, eliminarea lor urinară în 24 de ore, dozarea gonadotrofinelor urinare totale şi testul la LHRH.

Efectuarea unora dintre aceste investigaţii este dificilă din punct de vedere material, iar variaţiile nivelelor întîlnite pot fi foarte mari în cursul aceleiaşi zile sau de la o zi la alta, după cum testul LHRH are o valoare limitată, de aceea, într-o primă etapă se va urmări excluderea unei pseudopubertăţi precoce izosexuale prin cercetarea şi dozarea secreţiilor hormonale periferice, alături de unele examene funcţionale de orientare, recurgîndu-se astfel la dozarea 17-cetosteroizilor urinari pentru aprecierea globală a secreţiei suprarenaliene, iar la fete dozarea estrogenilor urinari urocitograma şi frotiul vaginal, uşor de realizat şi foarte util pentru aprecierea gradului de impregnare estrogenică. Sînt de asemenea utile dozarea androgenilor şi estrogenilor plasmatici, celioscopia, probele dinamice de stimulare şi frenare a corticosuprarenalei, precum şi proba de stimulare prin gonadotrofine corionice.

Toate aceste investigaţii trebuiesc efectuate în mod diferenţiat în raport cu modalităţile de manifestare ale caracterelor sexuale, putînd fi limitate în multe din cazuri, prin particularităţile lor de manifestare condiţionate de originea lor.

Atitudinea terapeutică în pubertatea precoce adevărată este condiţionată de forma sa etiologică, momentul instalării ei şi caracterul său evolutiv, formele idiopatice putînd beneficia de unii steroizi de sinteză cu acţiune frenatoare asupra activităţii secretorii gonadotrope hipofizare, cum sînt *acetatul de medroxyprogesteron* şi *acetatul de cyproteron*, administrate sub o atentă supraveghere clinică şi biologică urmărindu-se ritmul creşterii taliei şi maturarea osoasă, precum şi nivelele urinare ale gonadotrofinelor şi cele plasmatice ale testosteronului sau a estradiolului.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele recomandate pentru *acetatul de medroxiprogesteron* sînt între 125—250 mg administrate la 7—15 zile, efectele sale de temut fiind legate de riscul determinării unei insuficienţe suprarenaliene grave, a apariţiei unei obezităţi cu hiperinsulinism şi chiar a unor modificări patologice testiculare la băieţi însoţite de prezenţa unor anomalii cromozomice ale spermatozoizilor, iar pentru *acetatul de cyproteron*, între 50—100 mg pe zi, administrate pe cale orală, care de asemenea poate determina unele tulburări privind activitatea glandelor suprarenale şi asupra metabolismului glucidic.

În condiţiile unei pubertăţi precoce izosexuale adevărate secundară unor leziuni neurologice tumorale sau netumorale, ca şi în formele prin alte cauze, tratamentul de bază se adresează cauzelor determinante.

Tratamentul pseudo-pubertăţii izosexuale de origine exogenă impune întreruperea de îndată a tratamentelor hormonale, precum şi a medicamentelor sau a altor produse administrate, în al căror conţinut s-au introdus hormoni estrogeni, chiar şi sub formă de urme, precum şi abţinerea de la orice tratament, pe cînd formele secundare unor tumori periferice obligă ablaţia lor.

Patologia tiroidei

Tulburările endocrine cele mai frecvent întîlnite la copil par a fi, după J. J. van Wyk, cele ale tiroidei, variaţiile incidenţei lor în diferite părţi ale lumii fiind condiţionate în mare măsură de conţinutul în iod al alimentelor sau de alţi factori constituţionali sau de mediu mai puţin cunoscuţi.

Cel mai ades, afecţiunile tiroidei se manifestă clinic la pubertate şi spre adolescenţă, afectînd cu predilecţie fetele, fără să se neglijeze faptul că unele forme ale acestei patologii pot să apară foarte devreme, din primele luni, ca boli congenitale cu o etiologie variabilă, după cum un număr însemnat din bolile tiroidei, întîlnindu-se cu o frecvenţă crescută în rîndul membrilor aceloraşi familii, ar reflecta şi posibilitatea existenţei unor factori genetici predispozanţi.

Tiroida este formată din doi lobi a căror structură lobulară este bogată în foliculi glandulari, care de fapt reprezintă unitatea funcţională a glandei.

Funcţia primordială a tiroidei constă din sinteza *tiroxinei* (T_4) şi a *triiodotironinei* (T_3), principalii hormoni prin care de fapt îşi exercită activitatea sa endocrină.

Prin intermediul unei proteine specifice, *tiroglobulina* (TG), pe care o sintetizează, tiroida reuşeşte să concentreze iodul anorganic din sînge şi să-l redea apoi ţesutului periferic sub o formă organică activă biologic, de hormoni, conţinînd 4 şi respectiv 3 atomi de iod.

Activitatea glandei tiroide privind sinteza şi secreţia ei hormonală este complexă, fiind totodată subordonată unor factori intrinseci şi extrinseci, precum şi unor condiţii de mediu legate direct de aportul exogen satisfăcător în iod.

Sintetizînd într-o primă etapă tiroglobina pentru a acumula iodul anorganic din circulaţie şi a-l converti apoi sub formă organică în hormoni tiroidieni pentru a-i reda sub această formă activă ţesuturilor, tiroida are nevoie de un aport exogen constant în iod, realizat prin intermediul alimentelor. Din acest punct de vedere, tiroida, alături de rinichi prin care iodul se elimină din organism, poate fi considerată ca o adevărată pompă iodică.

Iodul, provenit din alimentaţie în concentraţii variabile în raport cu conţinutul lui dependent mediului geografic, este ingerat zilnic în jur de 80—100 μg, fiind repede absorbit şi apoi difuzat în circulaţie, de unde, pentru a fi preluat de către tiroidă, trebuie transferat activ la nivelul membranei bazale a foliculilor glandulari.

Preluarea iodului se face în competiţie cu rinichii pentru a fi eliminat sub controlul însă al glandei tiroide.

Tiroida reprezintă şi locul lui de depozitare, în cea mai mare parte sub formă

Scanned with OKEN Scanner

organică dar inactivă, unde se realizează concentraţii foarte mari faţă de nivelele sale serice.

În cursul transferului ei prin foliculul glandular, tiroglobulina suferă unele transformări structurale mai complexe, ce constau în principal din formarea coloidului folicular, care, pe lîngă tirozină, mai conţine şi alte proteine iodate sau compuşi şi rezidii de tirozină cu capacitate de iodare. Prin această structură tiroglobulina va permite cuplarea în continuare şi a unor precursori ai hormonilor tiroidieni.

Sinteza hormonilor tiroidieni implică iodarea tirozinei în mono şi dioiodotirozină, legate se pare de tiroglobulină, precum şi cuplarea apoi a iodotirozinelor în iodotironine, pentru a se forma astfel *tiroxina* (T_4) şi *triiodotironina* (T_3).

Eliberarea lor are loc sub controlul sistemului hipotalamo-hipofizar, sub acţiunea directă şi imediată a TSH-ului, exercitată la nivelul glandei tiroide, care se realizează prin procese de endocitoliză cu rol de a absorbi şi activa coloidul folicular, mediate enzimatic prin intermediul AMP-ului ciclic.

Se pot înscrie şi unele mecanisme, mai puţin cunoscute, cu acţiune lentă în procesele de biosinteză a acestor hormoni, exprimate de particularităţile morfogenetice individuale.

Controlul sistemului hipotalamo-hipofizar exercitat asupra activităţii glandei tiroide se realizează prin intermediul TRH-ului, care eliberează TSH-ul, factorul stimulator hipofizar ce acţionează asupra tiroidei, a cărui secreţie la rîndul ei este stimulată sau inhibată de nivelele serice scăzute sau crescute ale hormonilor tiroidieni şi ale valorilor iodului circulant. Tot o dată sistemul hipotalamo-hipofizar este subordonat şi unor centri de control corelaţi sistemului nervos central.

Tiroxina şi triiodotironina, în a căror structură acizii aminaţi ce-i compun conţin 4 şi respectiv 3 atomi de iod, sînt transportaţi de la nivelul glandei tiroide în cea mai mare parte, de pînă la 75%, pe suportul unor globuline specifice cu care formează legături stabile. Datorită lor aceste fracţiuni stabile sînt inactive, rămînînd active numai fracţiunile instabile legate pe suportul altor proteine nespecifice cum ar fi prealbuminele şi albuminele.

Eliberarea acestor hormoni, ca şi conţinutul lor la nivelul glandei tiroide se păstrează în anumite limite proporţionale, într-un raport de 1/5—1/6, sau de 85 : 15, cantitatea de tiroxină fiind respectiv de 5—6 ori mai mare.

În circulaţia sanguină se păstrează un raport constant şi între fracţiunile lor stabile şi labile, astfel încît dozările iodului proteic total nu reflectă, aşa cum se subliniază de Şt. Milcu şi colaboratorii, valoarea fracţiunilor libere, din acest punct de vedere fiind necesară dozarea directă prin metode radioimune a tiroxinei şi triiodotironinei.

Tiroida eliberează zilnic o cantitate medie de 60—80 μg din aceşti hormoni raportul dintre tiroxină şi triiodotironină păstrîndu-se în aceleaşi limite constante.

Nivelele serice normale ale tiroxinei (T_4) la copil sînt între 3—7 μg/100 ml, în prima săptămînă de viaţă fiind mult mai crescute, de pînă la 12 μg, *pe cînd ale triiodotironinei* se situează după unii autori între 100—170 ng/100 ml, sau după alţii între 80—150 ng/100 ml, la nou-născut din sîngele cordonului ombilical ele fiind mai scăzute sub 50 ng/100 ml, ca să crească apoi, după cîteva zile, la limitele valorilor comparative cu ale adultului.

În practică, urmărirea activităţii tiroidei în vederea evidenţierii unor eventuale disfuncţii constituite, impune, pe lîngă dozările serice amintite, efectuarea şi a altor investigaţii legate direct de însăşi această activitate, cărora li se alătură şi explorările privind cauzele lor.

Activitatea tiroidei poate fi explorată cu ajutorul scintigrafiei şi al radiocaptării tiroidiene, folosindu-se în acest scop izotopii radioactivi I^{131} dar mai ales I^{132}.

Tot atît de utile sînt şi unele investigaţii prin intermediul cărora pot fi puse în evidenţă modalităţile de utilizare ale hormonilor tiroidieni, din rîndul lor făcînd parte dozările colesterolemiei, a creatinfosfochinazei, testul de toleranţă la tirozină, determinarea metabolismului bazal, examenul E.K.G. sau reflexograma.

O anumită valoare o deţine şi dozarea urinară a triiodotironinei.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile prin care pot fi evidenţiate cauzele determinante ale acestor eventuale disfuncţii constau din: *proba Werner* sau testul de inhibiţie sau supresie la triiodotironină, cu ajutorul căruia se explorează mecanismele conexiunii inverse tiroidiene; *testele de stimulare la TSH şi TRH*, urmărindu-se răspunsul prin scintigramă, iodoradiocaptare sau metabolism bazal, pentru diferenţierea unui mixedem de origine hipotalamo-hipofizară de cel tiroidian; alături de *examenele radiologice* ale şeii turceşti şi craniului; *examenul fundului de ochi*; sau *alte investigaţii* privind anticorpii antitiroidieni, examenul biopsic al tiroidei, sau cele radiologice pentru determinarea vîrstei osoase.

Acţiunea hormonilor tiroidieni se exercită asupra organismului uman încă din perioada fetală, intervenind prin efectele sale atît asupra unor procese metabolice şi a activităţii unora dintre aparate şi organe, cît şi asupra proceselor morfologice ale creşterii şi dezvoltării, realizînd totodată relaţii strînse şi cu alte glande endocrine.

Activitatea secretorie a glandei tiroide începe din săptămîna a 11-a de viaţă intrauterină, iodul necesar asigurîndu-i-se prin circulaţia maternă. Hormonul secretat este tiroxina, sinteza triiodotironinei petrecîndu-se înaintea formării altor proteine iodate. După a 20-a săptămînă de viaţă intrauterină apare, la valori semnificative, în circulaţia fătului şi TSH-ul.

În cursul vieţii fetale, în cea de a doua parte a sarcinii, aviditatea faţă de iod a tiroidei fătului este cu mult mai crescută decît la mamă, iodul radioactiv administrat în cursul testării capacităţii lui de captare fiind de 10 ori mai mare la făt decît la mamă. De altfel, în perioada de sarcină glanda tiroidă, la mamă, este supusă şi unor modificări morfofuncţionale importante, pentru a face faţă tocmai noilor condiţii apărute.

Între secreţiile tiroidiene materne şi cele ale fătului, mai ales pentru tiroxină, există relaţii foarte strînse, permise de transferul placentar cunoscut faţă de tiroxină, compensîndu-se astfel reciproc în vederea asigurării necesarului în iod activ impus de către însăşi procesele morfogenetice ce se desfăşoară din această perioadă, procese faţă de care hormonii tiroidieni îşi exercită o deosebită influenţă.

Ca şi în timpul vieţii intrauterine, după naştere, mai ales în perioadele de maximă intensitate a creşterii şi dezvoltării, asigurate prin procesele de multiplicare celulară, cînd sintezele proteice se desfăşoară într-un ritm deosebit, prezenţa hormonilor tiroidieni, în cantităţi satisfăcătoare, devine indispensabilă, un rol deosebit exercitîndu-l în ultimele luni de sarcină şi în primul an de viaţă şi asupra dezvoltării normale a creierului. Astfel, deficitul în hormoni tiroidieni sau în substanţe proteice petrecut în această etapă se face vinovat de modificări patologice ireversibile privind dezvoltarea ulterioară a sistemului nervos central. Se ştie că hipotiroidismul congenital depistat tardiv sau netratat duce la instalarea iremediabilă a cretinismului.

Rolul esenţial al glandei tiroide constă în a menţine, ca pompă iodică, un echilibru constant al metabolismului iodului în organism, exercitîndu-şi prin intermediul hormonilor secretaţi funcţiile sale endocrine de influenţare favorabilă a desfăşurării normale a proceselor metabolice ale diferitelor substanţe nutritive şi de păstrare în limite adecvate a metabolismului bazal şi a homeostaziei termice.

La copil mai ales, prin efectele lor exercitate asupra unor procese metabolice, hormonii tiroidieni sînt implicaţi şi în unele procese morfogenetice celulare esenţiale, influenţînd nemijlocit şi procesele creşterii.

În cadrul metabolismului proteic, hormonii tiroidieni intervin în stimularea sintezelor proteice, efectele lor în condiţiile unor secreţii normale realizînd în perioadele de vîrstă corespunzătoare, denumite şi tiroxinodependente, influenţe hotărîtoare asupra desfăşurării activităţii respiratorii, asigurîndu-se astfel un consum corespunzător al oxigenului la nivelul creierului, atît de necesar încă din perioada ultimelor luni de viaţă intrauterină.

Intervenţia hormonilor tiroidieni în procesele creşterii este astăzi bine dovedită, secreţia lor normală fiind cu totul necesară desfăşurării lor în cele mai bune condiţii. Hormonii tiroidieni stimulează pe de o parte acţiunea STH-ului, după cum ei intervin

Scanned with OKEN Scanner

atît asupra creşterii ţesutului osos prin efectele lor petrecute la nivelul cartilagiilor de creştere, favorizînd procesele de osteogeneză, cît şi asupra maturizării acestor ţesuturi.

Deficitele constituite devreme şi necorectate în hormonii tiroidieni, în afara tulburărilor ireversibile petrecute asupra sistemului nervos central, angajează totodată şi o întîrziere a creşterii ţesutului osos, respectiv a taliei, prin încetinirea ritmului ei de creştere, precum şi întîrzierea maturizării vîrstei osoase, reversibile sub tratament hormonal, dar care netratate pot conduce la un nanism dizarmonic.

Intervenţia hormonilor tiroidieni în cadrul metabolismului glucid se realizează prin interacţiunea lor cu sistemul nervos autonom faţă de acţiunea insulinei şi degradarea ei, stimulînd activitatea adrenergică, manifestată în condiţiile unui hipertiroidism printr-o creştere marcată a sensibilităţii la adrenalină şi noradrenalină şi caracterul refractar apărut în cursul unui hipotiroidism. Prin intermediul secreţiilor normale ale hormonilor tiroidieni este astfel reglementată acţiunea glicolitică şi hiperglicemică a adrenalinei.

Acţiunea hormonilor tiroidieni în cadrul metabolismului lipidic este exprimată prin rolul pe care aceştia îl deţin în reglarea sintezei şi mai ales a conversiunii colesterolului şi a eliminării lui, iar alături de alţi hormoni, a eliberării acizilor graşi de la nivelul adipocitelor.

Efectele hormonilor tiroidieni se exercită şi asupra metabolismului unor vitamine, pe primul plan situîndu-se vitaminele liposolubile. Astfel, sinteza vitaminei A din caroten şi convertirea ei în pigmenţi retinieni, ca şi metabolismul celorlalte vitamine liposolubile cum sînt vitaminele D şi E, nu se pot desfăşura în condiţii normale decît sub influenţa hormonilor tiroidieni, deficitele lor angajînd carenţe însemnate în aceste vitamine. Activitatea lor se exercită şi asupra unor vitamine ale complexului B, cu rol de conversiunea lor în coenzime prin procese de fosforilare şi chiar de sinteză, spre exemplu a piridin-nucleotizilor vitaminei PP.

Activitatea tiroidei se păstrează în relaţii strînse şi cu celelalte glande endocrine şi chiar cu sistemul endocrin difuz, existînd o interacţiune sinergică între hormonii tiroidieni şi catecolamine.

Subordonată sistemului hipotalamo-hipofizar, tiroida, prin nivelele circulante ale hormonilor săi, reglementează, cu ajutorul mecanismelor feed-back, însăşi secreţiile TSH-ului, hormonii tiroidieni stimulînd totodată la nivelul ţesuturilor periferice activitatea hormonului somatotrop hipofizar.

În contextul relaţiilor cu celelalte glande endocrine se citează şi faptul că ACTH-ul, ca şi hormonii suprarenalieni, prin inhibarea probabilă a TSH-ului de către cortizol, pot determina o scădere însemnată a capacităţii de captare a iodului de către tiroidă precum şi a sintezei hormonilor tiroidieni, după cum cortizolul ar mai putea să determine şi o redistribuire a tiroxinei între spaţiul vascular şi cel extravascular.

Legăturile dintre activitatea tiroidei şi a gonadelor se face mai bine cunoscută în perioada pubertară, cînd ar putea fi evidenţiat efectul hormonilor estrogeni de creştere a capacităţii de legare a tiroxinei, sau cel al androgenilor de a reduce această capacitate de legare a globulinelor specifice de transport, cînd din punct de vedere clinic perturbărilor gonadice li se vor asocia în aceste condiţii şi unele disfuncţii tiroidiene, mai expresive şi mai des întîlnite la femei.

Desfăşurarea în condiţii normale a activităţii tiroidei şi a efectelor sale exercitate prin intermediul hormonilor secretaţi asupra diferitelor procese morfogenetice şi metabolice, în care sînt incluse şi efectele lor faţă de metabolismul bazal şi de păstrare a homeotermiei, este condiţionată de numeroşi factori ce pot acţiona pe multiple planuri, angajînd, în condiţii patologice, disfuncţii însemnate exprimate clinic prin manifestările caracteristice fie ale insuficienţei, fie ale excesului secretor în hormoni tiroidieni, respectiv ale hipo sau hipertiroidismului.

Fiecare dintre aceste dezordini se datorează unor cauze diferite, după cum în raport cu disfuncţiile angajate, fiecare dintre ele se face cunoscută clinic ca o entitate bine definită, precizarea unor asemenea disfuncţii impunînd explorarea activităţii tiroidei, precum şi precizarea cauzelor ce au putut angaja această patologie.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel, în cursul copilăriei, din rîndul bolilor endocrine cele mai frecvent întîlnite par a fi cele ale tiroidei, cu o deosebită predominență înregistrîndu-se hipotiroidismul.

Ținînd seama de frecvența cu care se confruntă patologia glandei tiroide la copil față de celelalte boli endocrine, precum și de particularitățile etiopatogenice și de manifestare ale acestei patologii comparativ cu adultul, în continuare vor fi descrise cele mai importante aspecte întîlnite în această perioadă de viață.

Vor fi prezentate astfel, alături de sindroamele funcționale propriu-zise, recunoscute sub denumirea de hipo și respectiv hipertiroidism, și alte stări morbide cu caracter organic, de origine tumorală, inflamatorie sau numai de ordin fizic, care se individualizează ca entități bine definite, deși incidența lor este mult mai rară la copil.

HIPOTIROIDISMUL

Considerat ca cea mai frecventă manifestare patologică endocrină întîlnită la copil, hipotiroidismul poate fi determinat de numeroase cauze, înscriindu-se în mod distinctiv fie sub forma unei insuficiențe tiroidiene înăscute, denumită hipotiroidismul, hipotiroidia sau mixedemul congenital, fie a unor deficite dobîndite prin cauze diverse, cu modalități de manifestare mult mai tîrzii.

Hipotiroidismul congenital, cunoscut și sub numele de hipotireoză congenitală, mixedemul congenital sau creatinismul sporadic, a fost descris în volumul I al acestei lucrări, la pag. 96.

Constituindu-se ca o embriopatie determinată de factori ce se interferează cu dezvoltarea embriologică a tiroidei, rareori este descoperit din primele zile după naștere, amînarea identificării lui și a tratamentului substitutiv angajînd riscuri deosebite privind dezvoltarea și maturarea sistemului nervos central.

Reconstituind cauzele lui, într-o primă instanță hipotiroidismul congenital poate fi consecința unor anomalii organice în rîndul cărora se înscriu aplazia sau hipoplazia tiroidei și ectopia ei prin migrare anormală sau defect embriologic. Originea acestor anomalii nu este cunoscută. Alături de diverși factori teratogeni cu acțiune din perioada embriologică, în unele situații este presupusă și o origine genetică.

Un alt grup de cauze ale hipotiroidismului congenital, a căror origine rămîne de asemenea mai puțin cunoscută, este reprezentat de unele anomalii ce angajează tulburări grave ale sintezei hormonilor tiroidieni, enumerîndu-se printre acestea defectele de captare a iodului, de convertire a lui sub formă organică, de cuplare a iodotirozinelor și de dehalogenare a lor, precum și secreția anormală a iodoproteinelor, sau absența tiroglobulinei.

Un rol important în determinarea unui hipotiroidism congenital îl deține și medicația anti-tiroidiană de sinteză, sau iodul radioactiv, administrate în cursul sarcinii, subliniindu-se totodată de unii autori că hipotiroidismul congenital se întîlnește cu o mai mare frecvență la copiii proveniți din mame cu titru mult crescut al anticorpilor tiroidieni.

Carența exogenă în iod, din această etapă, poate de asemenea purta o aceeași responsabilitate în angajarea apariției unui creatinism cu caracter epidemic, hipotireoza congenitală fiind mai frecvent întîlnită în regiunile gușogene, datorită tocmai lipsei iodului din conținutul alimentar.

Astfel, aceste forme de tireoză congenitală, de cretinism endemic gușogen congenital, trebuiesc diferențiate de hipotiroidia congenitală sporadică și de agenezia tiroidiană sau de gușa hipotireolă din cadrul tulburărilor ereditare ale sintezei hormonilor tiroidieni.

Dacă în agenezia și hipoplazia tiroidiană, tiroida nu poate fi palpată, iar captarea iodului radioactiv este absentă sau redusă, lipsind și unele informații familiale ajutătoare, în hipotiroidiile cu tulburări în sinteza hormonală cu determinare genetică, anamneza ne oferă, alături de incidența lor sporadică, unele date dovedind caracterul lor endemic familial, consanguinitatea părinților, iodul radioactiv fiind bine captat, pe cînd în cretinismul congenital endemic gușogen, hipotiroidismul are un caracter epidemic și se însoțește de hipertrofia tiroidei, apărînd la copii proveniți din părinți cu gușe din zone geografice gușogene.

Scanned with OKEN Scanner

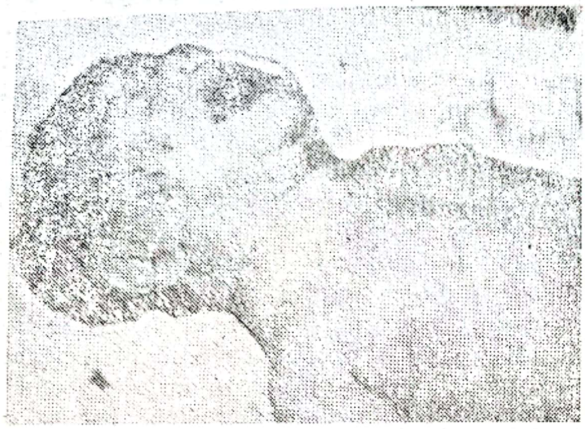


Fig. 12. **Hipotiroidism congenital** la un sugar mic, ale cărui manifestări clinice s-au făcut cunoscute după primele săptămîni de la naştere.

Hipotiroidismul congenital mai poate fi datorat şi unor deficite secretorii ale sistemului hipotalamo-hipofizar, cum ar fi deficitele în TRF şi TSH, izolate sau asociate şi altor deficite secretorii hipotalamice sau hipofizare, după cum la originea lor mai putînd fi incriminată şi lipsa de răspuns a tiroidei faţă de TSH şi a hipofizei la hormonii tiroidieni, aspecte mai frecvent posibile în formele de hipotiroidism tardiv.

Hipotiroidismul congenital recunoaşte astfel drept cele mai frecvente cauze unii factori constituţionali, din rîndul cărora aplazia tiroidei, sau atireoza, deţine forma clinică majoră de mixedem congenital grav, înregistrîndu-se şi ca cel mai frecvent factor cauzal, cu o incidenţă consemnată de unii autori de pînă la 50% din totalul cazurilor de hipotiroidism congenital.

Hipotiroidismul congenital se întîlneşte cu o frecvenţă de trei ori mai mare la fete decît la băieţi.

Manifestările clinice ale hipotiroidismului congenital, mai ales în formele severe, chiar dacă nu îmbracă de la început unele din aspectele lor caracteristice, ele pot fi recunoscute chiar de la naştere sau din zilele următoare prin asocierea unor date privind starea la naştere a fătului şi unele simptome legate de dificultăţile lui de adaptare. În general, aceşti copii au o greutate mare la naştere sau sînt dismaturi, iar durata gestaţiei lor este prelungită, sau din primele zile de la naştere, ei pot prezenta o hipotermie, unele tulburări respiratorii însoţite de crize de apnee şi cianoza extremităţilor, cu răcirea lor, sau unele edeme, precum şi unele disfuncţii digestive ce constau din supt leneş, tranzit intestinal întîrziat, abdomen destins, o hernie ombilicală, sau numai un icter fiziologic prelungit şi de durată, aceşti copii plîngînd rar şi dormind tot timpul.

În săptămînile următoare manifestările devin mult mai evidente, accentuîndu-se somnolenţa, constipaţia şi infiltrarea edematoasă, recunoscută prin creşterea exagerată a curbei greutăţii, cărora li se asociază apoi anemia carenţială, macroglosia caracteristică, hipotonia musculară, mai ales a peretelui abdominal, tulburările trofice cutanate, întîrzierea creşterii şi dezvoltării somatice, a sistemului osos, precum şi cea neuropsihică.

Întîrzierea dezvoltării psihomotorii instalîndu-se progresiv şi ireversibil, implică necesitatea identificării cît mai precoce a acestui deficit, pentru a-i reduce pe cît posibil, printr-un tratament substitutiv, sechelele mintale, deoarece acest tip de hipotiroidism netratat duce inevitabil la un cretinism ireductibil.

Evoluţia hipotiroidismului din cursul atiroidiilor sau disgeneziilor ectopice tiroidiene este rapidă, desfăşurîndu-se din primele luni de viaţă, sub o formă foarte gravă.

În aceste forme evoluate tabloul clinic este evocat de: infiltraţia edematoasă a tegumentelor care sînt îngroşate, palide, aspre, uscate, mult prea largi pentru corpul pe care îl acoperă; capul mare cu fontanela anterioară şi suturile craniului neînchise încă; faciesul infiltrat cu pleoape îngroşate, frunte îngustă, nas lărgit la bază, buze groase, dentiţie întîrziată şi limbă mare ce nu-şi mai găseşte locul în cavitatea bucală, înfăţişarea copilului fiind grotească şi stupidă; gîtul gros; toracele larg, abdomenul mărit de volum şi destins; membrele scurte; deficitul statural în discordanţă cu creşterea în greutate, ce poate evolua spre un nanism dismorfic; întîrzierea progresivă a dezvoltării psihomotorii cu evoluţie pînă la cretinism; întîrzierea marcată a apariţiei nucleelor de osificare; tulburările circulatorii şi mai ales cele digestive; anemia carenţială;

Scanned with OKEN Scanner

alte tulburări trofice ale mucoaselor sau fanerelor.

Pentru obținerea unui răspuns favorabil terapeutic nu trebuie așteptată instalarea acestui tablou grav de manifestare și nici rezultatele unor investigații biologice și paraclinice care vor evidenția scăderea marcată a valorilor iodului proteic, nivele serice scăzute ale hormonilor tiroidieni sau cele crescute ale TSH-ului, hipercolesterolemia, modificările eventuale ale E.K.G., E.E.G., reflexogramei etc. Pentru precizarea diagnosticului rămîne suficientă numai scintigrafia, care va evidenția lipsa de captare a iodului radioactiv în cazul unei atiroidii, sau numai a ectopiei, prin migrarea ei anormală, marcată de prezența unui rest tiroidian situat, fie la baza limbii, fie în regiunea cervicală, ori a unui nodul tiroidian rău fixat dar situat normal.

Există și unele forme de hipotiroidism congenital ale căror prime manifestări se fac cunoscute clinic mai tîrziu, din perioada de sugar mare sau chiar după această perioadă. În aceste cazuri, mai rar întîlnite, deficitul secretor nu este total, fiind vorba de anomaliile legate de defectul de sinteză al hormonilor tiroidieni, sau numai de o hipoplazie a tiroidei. Simptomatologia caracteristică și descrisă mai sus se va evidenția mai devreme sau mai tîrziu și va îmbrăca un caracter mai mult sau mai puțin sever, în raport cu intensitatea deficitului secretor, descriindu-se și unele forme fruste sau disociate însoțite numai de o întîrziere a dezvoltării somatice și psiho-intelectuale.

Tulburările congenitale ce afectează de fapt sinteza hormonilor tiroidieni sînt raportate de unii autori într-o incidență de 10 pînă la 20% din totalul hipotiroidiilor copilului, manifestările lor clinice, variate ca intensitate și severitate, apărînd de cele mai multe ori sub vîrsta de 2 ani, sau ca forme fruste, foarte rareori instalate după vîrsta de 5 ani. În cele mai multe din aceste cazuri, de pînă la 80% din ele, tabloul clinic este completat prin prezența gușei.

Hipotiroidismul dobîndit, denumit și hipotiroidismul juvenil, este mult mai rar întîlnit. El poate fi datorat unor cauze diverse, unele dintre ele recunoscîndu-le printre cele ale hipotiroidismului congenital cu manifestare tardivă.

Pe lîngă anomaliile amintite, legate de defectele parțiale de sinteză ale hormonilor tiroidieni, în etiologia hipotiroidiilor de origine periferică mai pot fi citate unele tiroidite de natură autoimună, cum este tiroidita de Hashimoto, cancerul tiroidian, iradierile cu cobalt, tiroidectomiile parțiale sau totale efectuate cu scop terapeutic pentru hipertiroidism sau din cursul ablației intempestive a unor chisturi tireo-glose, medicația antitiroidiană de sinteză, ingestia medicamentoasă de iod și carența alimentară de iod, iar pentru hipotiroidiile de tip central, insuficiența globală adenohipofizară prin cauze variabile, sau deficitul izolat în TSH de origine hipofizară sau hipotalamică.

Debutul clinic al acestor forme este variabil, apărînd în funcție de factorii lor determinanți, la vîrste diferite, uneori foarte devreme, confundîndu-se cu mixedemul congenital și parcurgînd o aceeași evoluție gravă în lipsa unui tratament, sau mai tîrziu, după ce a avut loc în cea mai mare măsură maturizarea sistemului nervos central, cînd și tulburările neuropsihice nu mai îmbracă un caracter atît de sever. Astfel, acest debut se face cunoscut clinic după o perioadă mai lungă sau mai scurtă de timp, cînd dezvoltarea copilului s-a putut desfășura normal, existînd, așadar, o perioadă de latență pînă la apariția primelor manifestări, care în raport cu momentul instalării lor, urmează aceleași aspecte mai mult sau mai puțin intense, caracteristice fie edemului congenital, fie formelor fruste sau disociate ale hipotiroidismului congenital.

În formele apărute tardiv pot fi semnalate numai o întîrziere a dezvoltării somatice, precum și unele dificultăți în procesul de școlarizare al copilului, pe lîngă unele modificări trofice cutanate mai puțin manifeste.

Chiar și în formele congenitale netratate instalarea și evoluția pubertății sînt în general neinfluențate, existînd și cazuri cînd apariția pubertății este amînată sau se însoțește de unele tulburări în evoluția ei, de obicei în hipotiroidiile de origine centrală cu deficit secretor adenohipofizar global.

De altfel, hipotiroidiile de origine centrală, mult mai rar întîlnite, se pot însoți adeseori,

Scanned with OKEN Scanner

mai ales formele cu deficit global, şi de alte manifestări endocrine, precum şi de simptomatologia caracteristică factorilor lor cauzali.

Cînd hipotiroidismul apare secundar unor boli sistemice, autoimune sau metabolice, cum este cistinoza, sau unor intoxicaţii cu litium, butazolidină, propiltiouracil, metimazol, ac. paraaminosalicilic, condiţii excepţionale, datele anamnestice, prezenţa anticorpilor anti-tiroidieni, ca şi manifestările lor proprii, se alătură şi întregesc acest ansamblu de manifestări, uşurînd astfel precizarea originei lui.

Diagnosticul hipotiroidismului, indiferent de forma sa congenitală sau dobîndită, este subordonat, în afara datelor oferite de manifestările lui clinice, şi unor investigaţii biologice şi paraclinice cu ajutorul cărora vor trebui stabilite originea sa, periferică sau centrală, precum şi cauzele lui determinante.

Dacă în mixedemul congenital urgenţa aplicării unui tratament nu permite aşteptarea unor rezultate, iar explorările necesare se limitează, cel puţin într-o primă etapă investigaţiilor amintite, în formele fruste sau disociate gama lor poate fi extinsă în aşa fel încît să conducă la realizarea deziderateloi impuse.

În hipotiroidiile de origine periferică valorile plasmatice ale TSH-ului sînt în general crescute, păstrîndu-se la aceste nivele şi în formele evoluate, semn foarte important şi precoce în depistarea chiar şi a formelor fruste. Este de asemenea prezent, în mod constant şi răspunsul la TRH.

În hipotiroidismul de origine centrală, hipotalamică sau hipofizară, nivelele serice ale TSH-ului sînt obişnuit foarte scăzute pe cînd răspunsul la TRH, în condiţiile unor leziuni hipofizare, este absent sau diminuat, iar proba la TSH în mixedemul hipofizar creşte iodocaptarea tiroidiană şi iodul proteic (PBI).

Prin dozarea TSH-ului şi a probelor la TSH şi TRH se poate astfel preciza originea hipotalamo-hipofizară a hipotiroidismului de tip central, fiind necesară efectuarea în continuare a examenelor radiografice de craniu şi ale şeii turceşti, a examenului fundului de ochi şi ale cîmpului vizual, pentru a evidenţia o eventuală tumoră hipotalamo-hipofizară.

Deficitul secretor tiroidian, indiferent de originea lui, poate fi evidenţiat prin dozarea iodului proteic plasmatic, a iodbutanolului extrabil şi a hormonilor tiroidieni prin metode radioimune, ale căror nivele sînt mult scăzute sau absente, în raport cu caracterul lui limitat sau total.

Radiocaptarea tiroidiană şi scintigrafia, explorînd metabolismul tiroidian, activitatea sa globală, precum şi topografia glandei tiroide, aduc de asemenea informaţii preţioase, foarte utile ca investigaţii limitate de urgenţa diagnosticului mixedemului, congenital sau dobîndit, ale cărui manifestări sînt instalate precoce.

În sprijinul diagnosticului unui hipotiroidism se pot obţine unele date valoroase evidenţiate prin creşterea colesterolemiei, scăderea metabolismului bazal, modificările caracteristice ale reflexogramei, E.K.G. şi E.E.G. şi ale radiografiilor osoase ce pun în evidenţă întîrzierea apariţiei nucleelor de osificare.

Pentru precizarea tulburărilor legate de sinteza hormonilor tiroidieni, schematizate de Stanbuly în cinci tipuri distincte, pot fi folosite, după J. C. Desbois şi colaboratorii, unele criterii clinico-biologice ce vor fi prezentate în continuare.

Tipul I cuprinde hipotiroidiile prin deficite de convertire a iodului organic, de încorporarea lui în moleculele organice, grupînd mai multe variante heterogene din rîndul cărora fac parte sindromul Prendred (tipul I—B), hipotiroidia congenitală (tipul I—A) şi guşa eutiroidiană familială fără surditate, cu test pozitiv la tiocianatul de K (tipul I—C).

În aceste forme fixarea radioactivă tiroidiană este normală sau crescută, dar probele cu tiocianat sau perclorat de K, care confirmă diagnosticul, sînt pozitive, pierzîndu-se într-o oră mai mult de 1/3 din radioactivitatea tiroidiană.

Tipul II reprezintă forma de hipotiroidie cu defect al dehalogenării sau desiodării iodotirozinelor, prin deficit de desiodază, existînd o formă cu defect specific de desiodare a diiodotirozinei, transmisă genetic în mod dominant.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste forme, după injectarea iodotirozinei marcată cu I^{125}, aceasta poate fi regăsită ca atare în urină, datorită deficitului dehalogenazei renale. Captarea radioactivă a tiroidei este maximă și rapidă în primele 6 ore, valorile BEI sînt scăzute, iar ale PBI normale sau scăzute, proba terapeutică cu iod corijînd tulburările clinico-biologice, deoarece hipotiroidismul apare ca rezultat al pierderilor urinare de iod.

Tipul III caracterizează formele de hipotiroidism în care se întîlnesc defectele de cuplare a iodotirozinelor în iodotironine, formele de fapt cele mai frecvent întîlnite.

Confirmarea diagnosticului acestui tip se precizează prin urmărirea captării radioactive a iodului, care este crescută și durabilă și cromatografia țesutului tiroidian după administrarea de iod radioactiv, ce va pune în evidență absența iodotironinelor și excesul iodotirozinelor, nivelele serice ale PBI și BEI fiind scăzute.

Tipul IV grupează hipotiroidiile determinate de anomaliile proteolizei sau ale sintezei tiroglobulinelor, prin trecerea în circulația sanguină a unor proteine iodate anormale, lipsite de o activitate hormonală.

Diagnosticul acestor forme se bazează pe prezența la cromatografia plasmei a iodoproteinelor inactive după administrarea orală a iodului radioactiv, iar în caz de deficit al sintezei tiroglobulinelor, prin prezența în urină a iodohistidinelor excretate, iar la nivelul țesutului tiroidian prin absența tiroglobulinei 19 S și a subunității sale 12 S, precum și prin prezența unor albumine conținînd mono și diiodohistidine. În aceste forme nivelele serice ale PBI pot fi normale sau crescute, cele ale tirozinei și BEI foarte scăzute, pe cînd captarea iodului radioactiv foarte crescută.

Tipul V, reprezentat de hipotiroidismul prin defect de captare a iodului plasmatic de către tiroidă, apare ca o formă clinică particulară foarte rară, manifestîndu-se printr-o hipotiroidie precoce și severă, cu gușe foarte mare, care impune administrarea permanentă a iodului.

Diagnosticul acestui tip se confirmă prin proba de captare a iodului radioactiv de către tiroidă, care este foarte slabă sau absentă și neinfluențată prin testul TSH, nivelele scăzute ale PBI și BEI și deficitul de captare a iodului și de alte țesuturi cum ar fi glandele salivare și sucul gastric, identificat prin studiul salivei și al sucului gastric după administrarea unei doze de iod radioactiv.

Diagnosticul diferențial al hipotiroidiilor pune în discuție, în raport cu intensitatea manifestărilor lor și a precocității debutului, precum și în raport cu stadiul lor de evoluție, îndepărtarea unor afecțiuni cum ar fi sindromul Down pentru formele precoce, unele condrodistrofii sau unele encefalopatii pentru formele fruste sau disociate, după cum în perioadele de sugar și copil mic hipotiroidiile mai trebuiesc diferențiate de o mucopolizaharidoză, o mucolipidoză sau de un hipoparatiroidism, prin înfățișarea grotească pe care o iau copiii suferinzi de aceste boli.

Diagnosticul diferențial în formele evoluate, se impune pentru nanismul însoțitor și cu alte deficite hormonale cum este cel hipofizar, sau cu unele afecțiuni renale pentru infiltrația edematoasă prezentă din cursul mixedemului, precum și cu unele anemii carențiale cînd tabloul hematologic evidențiază modificări însemnate.

Tratamentul hipotiroidismului este subordonat compensării deficitului secretor și îndepărtării pe cît este posibil a cauzelor lui, obligînd în formele secundare, consecutive acțiunii antitiroidiene a unor medicamente, suprimarea lor imediată, iar în condițiile unor tumori sau procese inflamatorii tiroidiene tratamentul lor corespunzător.

Hipotiroidismul de origine centrală, obligînd recunoașterea factorilor lor determinanți, este subordonat și necesității îndepărtării acestor cauze.

Tratamentul hipotiroidismului de origine periferică este substitutiv și de durată, permanent, adresîndu-se preparatelor de tiroidă și hormonilor tiroidieni. El trebuie început cît mai devreme, constituindu-se de fapt ca o mare urgență, pentru a fi reduse pe cît posibil eventualele sechele neuropsihice ireversibile a căror gravitate este proporțională mai ales în formele cu debut precoce, cu tardivitatea aplicării lui.

Scanned with OKEN Scanner

Conduita terapeutică este subordonată în acelaşi timp şi unei bune echilibrări opoterapice, obligînd evitarea supra sau subdozajului, pentru care acest tratament se începe în doze progresive şi se continuă prin supravegherea atentă a bolnavului, urmărindu-se evoluţia lui clinică şi a unor constante biologice. Se vor urmări astfel curba greutăţii şi a taliei copilului, maturizarea osoasă prin examene radiografice după 2—3 luni de la începerea tratamentului, dispariţia treptată a infiltrării edematoase, dezvoltarea neuropsihică, Q.I., evoluţia EEG, EKG şi a reflexogramei precum şi dozarea periodică a colesterolemiei, PBI, hormonilor tiroidieni plasmatici şi a TSH-ului.

Creşterea excesivă a tiroxinei plasmatice sub tratament opoterapic permite descoperirea timpurie a supradozajului, pe cînd creşterea reziduală a TSH-ului, a unui tratament hormonal insuficient.

Tratamentul de bază constă din administrarea de hormoni tiroidieni sintetici sau naturali şi tiroidă uscată sau extrase de tiroidă, preferate de unii autori înaintea hormonilor tiroidieni, admiţîndu-se că 0,10 g de extras de tiroidă ar corespunde la 0,5 mg de tiroxină şi 75 μg de l-triiodotironină.

Aceste preparate trebuiesc administrate iniţial în doze mici şi crescute apoi progresiv, pentru tatonarea toleranţei lor, preparatele hormonale de sinteză fiind de fapt mai bine suportate de către copii.

Odată cu creşterea progresivă prin tatonare a dozelor respective, se recomandă mai ales în formele cu o oarecare activitate tiroidiană, administrarea lor discontinuă cu pauze de 2—3 zile în cursul aceleeaşi săptămîni, sau de 7—10 zile pe lună, pentru a se evita inhibiţia diencefalo-hipofizară sau chiar supradozajul.

Unele din medicamentele recomandate, dozele şi ritmul lor de administrare vor fi prezentate în continuare.

Tirotonul (Liothyroninum, Cytomel, Thybon) este bine tolerat de copil, iar efectele secundare sînt mai rare. Administrarea lui se face sub controlul pulsului. Este contraindicat în insuficienţele suprarenale, nevroze, hipogonadism, hiperiodism, boli organice cardiace. Atenţie la potenţarea unor coagulopatii prin scăderea unor factori ai coagulării.

Dozele la copil sînt între 1—40 mcg/zi, timp de trei săptămîni pe lună. Se începe cu doze mici care se cresc din 3 în 3 zile.

Sugarului sub 7 kg i se dau 2,5 mcg. în 24 ore, cu o creştere de 5 mcg pe săptămînă. Doza de întreţinere poate fi de 10—15—20 mcg în 24 ore.

Mai pot fi folosite şi alte preparate cum sînt :

Dextrothyroxina sodică (Choloxin) în doză de 0,05 mg/kg corp şi în 24 ore, într-o singură doză orală, cu o creştere treptată pentru tratamentul de menţinere pînă la doza dublă faţă de cea iniţială.

Levotyroxyna sodică (Letter, Levoid, Sythroid) în doză de 0,006 mg/kg corp greutate şi în 24 ore.

Extrasul uscat de tiroidă, în doze de 15 mg pe zi sub vîrsta de 4 luni şi apoi pînă la 60 mg la vîrsta de 1—2 ani şi de 200 mg mai tîrziu.

Dozele vor fi mereu crescute în raport cu vîrsta, creşterea şi dezvoltarea copilului.

Ca tratament adjuvant se mai pot asocia şi unele din vitaminele complexului B, cum ar fi vitaminele B_1, B_6 şi B_{12} şi chiar vitamina A, ţinîndu-se totodată seama şi de necesitatea corectării regimului dietetic, îmbogăţit în aport lipidic, proteic şi sare.

Pentru evitarea unor tulburări funcţionale ale activităţii suprarenaliene, instalată obişnuit la începutul tratamentului cu hormoni sau extrase de tiroidă, numeroşi autori recomandă asocierea la început şi a medicaţiei cortizonice, timp de 1—3 săptămîni, în doză de 10—20 mg de hidrocortizon pe zi sau de 25 mg/m² şi pe zi.

Accidentele şi incidentele posibile sînt legate în primul rînd de supradozarea medicaţiei, traducîndu-se imediat clinic prin tahicardie, agitaţie, nelinişte, transpiraţii excesive şi tulburări dispeptice, sau în timp, înaintea instalării unor manifestări clinice prin instituirea unei maturizări osoase precoce, care să se evidenţieze apoi prin apariţia craniostenozei sau a altor deformări osoase.

Tot odată, hipercalcemia şi hipercalciuria, datorate supraîncărcărilor calcice, pot fi

Scanned with OKEN Scanner

capabile să angajeze şi unele disfuncţii renaliene şi chiar un sindrom acut de deshidratare, alături de densificarea intensă a ţesutului osos, impunîndu-se din acest punct de vedere urmărirea tratamentului şi prin dozarea periodică a calcemiei şi calciuriei.

Printre incidentele sau accidentele posibile se mai citează şi scăderea toleranţei sau chiar o intoleranţă faţă de dozele crescute, sau faţă de unele dintre aceste medicamente, care obligă ajustarea dozelor sau suprimarea şi înlocuirea lor cu alte produse opoterapice mai bine tolerate.

Rezultatele obţinute vor depinde de precocitatea şi corectitudinea tratamentului aplicat, respectiv de momentul începerii lui faţă de debutul bolii şi dozele administrate corespunzător deficitului secretor în hormoni tiroidieni.

Dacă în unele cazuri în care tratamentul s-a început mai tîrziu se pot obţine ameliorări simţitoare privind creşterea şi dezvoltarea somatică a copilului, evoluţia ulterioară a dezvoltării lui psiho-intelectuale va putea fi mai puţin influenţată, gravitatea înapoierii mintale, ca sechelă definitivă a formelor precoce de hipotiroidism depinzînd tocmai de tardivitatea începerii acestui tratament. Encefalopatia sechelară uneori se însoţeşte şi de un sindrom cerebelos sau de manifestările unei epilepsii.

Din acest punct de vedere riscurile cele mai mari le ridică atiroidia sau unele displazii ectopice severe de tiroidă.

GUŞA

O parte dintre bolile tiroidei se pot însoţi şi de mărirea de volum a acestei glande, consecutivă, cel mai ades la copil, excesului secretor al TSH-ului, determinat de nivelele plasmatice scăzute ale hormonilor tiroidieni, sau în situaţii mult mai rare, ca urmare a unor procese infiltrative inflamatorii sau proliferative din cursul cancerului de tiroidă.

Guşa poate să apară şi să însoţească astfel, aşa cum subliniază şi A. M. Di George, un hipotiroidism sau un hipertiroidism, după cum în unele cazuri prezenţa ei poate fi ipsită de o tulburare a funcţiilor secretorii tiroidiene, formele de guşă cu activitate tiroidiană normală denumindu-se eutiroidiene.

Se apreciază că apariţia şi dezvoltarea guşei în cursul tireotoxicozei s-ar datora acţiunii stimulatoare a unui factor provizoriu cu acţiune de durată, *long-acting-thyroid stimulator* (LATS).

În raport cu factorii ei etiopatogenici, guşa poate să apară ca o formă de manifestare dobîndită sau congenitală şi cu un caracter endemic sau sporadic, din rîndul formelor congenitale făcînd parte şi sindromul Pendred.

Din punct de vedere al localizării ei, guşa poate fi situată la locul de inserţie normală a tiroidei, exteriorizîndu-se ca o masă tumorală a regiunii anterioare a gîtului, ce plonjează în formele mari în faţă şi în jos.

În alte cazuri, cu localizări ectopice ale ţesutului tiroidian, ea poate să-şi aibă sediul intratoracic, endo sau extratraheal, determinînd, în formele cu hipertrofie marcată şi cu localizare intratraheală sub mucoasa sa, o obstrucţie severă respiratorie, care impune intervenţii de urgenţă, fie medicale în formele mai puţin grave, prin administrarea de *tiroxină sodică* în doză de 100—300 μg pe zi, cu efecte favorabile de reducere a volumului ei, fie chirurgicale, de ablaţia ei, în cele obstructive foarte grave.

În subcapitolul anterior, destinat hipotiroidismului, se sublinia faptul că în peste 80% din cazurile de hipotiroidism consecutiv unor tulburări congenitale legate de sinteza hormonilor tiroidieni, tabloul lor clinic se însoţeşte de prezenţa guşei, a cărei apariţie se poate remarca şi mai tîrziu, chiar dacă cele mai multe dintre ele debută sub vîrsta de 2 ani.

Astfel guşa poate fi întîlnită la copil cel mai ades în hipotiroidiile consecutive unor tulburări legate de sinteza hormonilor tiroidieni. Aceste deficite adeseori înăscute pot fi dovedite ca tulburări congenitale exprimate de unele defecte transmise genetic recesiv şi cu caracter familial, formele heterozigote putînd prezenta o guşă cu eutiroidism, cu sau fără tulburări în sinteza biologică a hormonilor tiroidieni, sau ca urmare a acţiunii nefavorabile a unor medicamente anti-tiroidiene şi a iodului, administrate în timpul sarcinii mamelor cu tireotoxicoză.

Scanned with OKEN Scanner

Din rîndul tulburărilor congenitale ale sintezei hormonilor tiroidieni, mai bine cunoscute şi identificate, fac parte deficitul de captare a iodului plasmatic, sau tipul V, defectul de dehalogenare, sau de desiodare, tipul II, a cărui corectare impune administrarea continuă de iod, precum şi defectele de încorporare a iodului în moleculele organice, tipul I, din rîndul cărora face parte ca tip I—B sindromul Pendred.

Carenţa exogenă severă în iod din cursul sarcinii sau după naştere, îmbrăcînd un caracter endemic în rîndul unor populaţii delimitate geografic, poate de asemenea determina hipertrofia şi hiperplazia glandei tiroide, prin angajarea unei activităţi crescute secretorii mai mult sau mai puţin compensatorie, cunoscută şi sub denumirea de guşă, mixedem sau cretinism endemic.

În cadrul formelor de guşă sporadică dobîndită, cu sau fără hipo sau hipertiroidism, un rol important îl deţin în etiologia lor tiroiditele limfocitare.

Prezenţa guşei este aproape constant întîlnită în cursul hipertiroidismului congenital, la copiii ai căror mame au prezentat un *sindrom Graves*, prin transferul plancetar a factorilor imunologici materni, cu acţiune tranzitorie asupra tiroidei nou-născutului.

Acest sindrom poate să apară ulterior şi la copil, în perioada preşcolară, de şcolar mic şi mai ales în adolescenţă, manifestîndu-se sub forma unui hipertiroidism însoţit adeseori de guşă.

Patologia variată a glandei tiroide, care se însoţeşte de hipertrofia şi hiperplazia ei, angajîndu-se sub forma manifestă de apariţie a guşei, recunoaşte astfel numeroase afecţiuni, în cadrul cărora activitatea secretorie a tiroidei poate sau nu să fie modificată, în sensul unui hipo sau hipertiroidism.

Prezenţa guşei de la naştere sau apariţia ei ulterioară, localizată topografic în porţiunea anterioară a gîtului, impune în primul rînd diferenţierea, cu deosebire a formelor moderat dezvoltate, de unele tumori, procese inflamatorii sau chisturi tiroidiene şi din vecinătate, teratomul congenital determinînd, spre exemplu, o hipertrofie asimetrică lobulată şi fermă a tiroidei.

Recunoaşterea ei apare mult mai dificilă însă în formele ectopice, inserate para sau intratraheal, cînd sînt necesare pentru depistarea ei şi unele investigaţii radiologice.

Concomitent este tot atît de necesară şi precizarea cauzelor ei, precum şi a tulburărilor însoţitoare privind activitatea secretorie a tiroidei.

Guşa congenitală, prezentă de la naştere sau apărută în perioada imediat următoare, *pentru formele însoţite de hipertiroidism,* are un caracter tranzitor şi recunoaşte drept cauză prezenţa sindromului Graves la mamă.

Formele cu hipotiroidism sînt consecutive, în cazurile apărute sporadic, fie efectelor nefavorabile ale unor medicamente cu acţiune antitiroidiană şi ale iodului, administrate în cursul sarcinii, uşor de recunoscut din anamneză, fie unor defecte congenitale în sinteza hormonilor tiroidieni, multe din ele constituindu-se ca boli familiale, care se pot evidenţia clinic şi după naştere, mai devreme sau mai tîrziu, în raport cu intensitatea deficitului secretor, iar guşa să apară mult mai tîrziu. În cadrul acestor forme un loc aparte îl deţine sindromul Pendred.

Sindromul Pendred, denumit şi guşa cu surditate congenitală, este o eredopatie transmisă autozomal recesiv, în care surditatea poate să apară de la naştere, iar guşa spre pubertate, ca o infiltraţie difuză şi moale, ca apoi să devină nodulară.

Este încadrat în rîndul sindroamelor cu defect congenital în sinteza hormonilor tiroidieni, corespunzînd tipului I—B după Stranbury, ce constă din deficitul de încorporare a iodului în moleculele organice.

Diagnosticul acestui sindrom se precizează cu ajutorul probei la tiocianat sau perclorat de K, care sînt pozitive, remarcîndu-se printr-o descărcare masivă a iodului din tiroidă, prin pierderea însemnată, în timp de o oră, într-o proporţie mai mare de 1/3, a radioactivităţii glandei tiroide.

Iniţial, defectele de sinteză ale hormonilor tiroidieni nu se evidenţiază clinic, sindromul însoţindu-se de un eutiroidism.

În timp însă pot să apară, chiar din cursul copilăriei, manifestările unui hipotiroidism, cînd guşa devenind aparentă şi apoi nodulară se impune aplicarea şi a unui tratament hormonal substitutiv pentru a preveni progresia ei.

Scanned with OKEN Scanner

Guşa sporadică, denumită astfel spre a putea fi deosebită de formele endemice, recunoaşte numeroşi factori etiopatogenici, fie congenitali, fie dobîndiţi.

Printre factorii congenitali, aşa cum s-a mai arătat, sînt enumerate defectele congenitale din cadrul tulburărilor de sinteză ale hormonilor tiroidieni, recunoscute şi ca boli familiale, însoţite sau nu de hipotiroidism şi cu debut de la naştere sau mai tîrziu.

Formele de guşă sporadică dobîndite, în determinarea cărora intervin şi unii factori predispozanţi genetici, recunosc drept cauza cea mai ades întîlnită, tiroidita limfocitară, o afecţiune autoimună, cu mecanisme de producere mai puţin cunoscute şi apreciată ca cea mai frecventă manifestare patologică a tiroidei din cursul copilăriei şi mai ales a adolescenţei.

Uneori guşa sporadică poate fi întîlnită, ca formă congenitală, sau apărută mai tîrziu în cursul adenomului de tiroidă, ca o tumefacţie fermă, lobulată, cu nodozităţi, faţă de care se impune, pentru corectarea ei, un tratament cu hormoni tiroidieni.

Într-o proporţie mică, guşa sporadică mai poate fi întîlnită ca o manifestare dobîndită şi în cursul unor tratamente cu medicamente ce conţin iod, administrate pe perioade mai îndelungate de timp şi incluse în diferite preparate cum ar fi unele expectorante, guşei asociindu-i-se uneori şi un hipotiroidism manifest.

La copiii sănătoşi, administrarea iodului în doze mari, după unii autori, ar determina apariţia unui *efect Wolff-Chaikoff,* constînd în formele acute din inhibiţia, prin excesul respectiv, a convertirii lui ca iod organic şi respectiv a sintezei hormonilor tiroidieni. Aceste tulburări sînt de scurtă durată şi nu se însoţesc de hipotiroidism, putîndu-se reglementa prin mecanisme de autoreglare chiar şi în condiţiile prelungirii administrării lui în exces, atîta timp cît nu este tulburată sinteza hormonilor tiroidieni.

Apariţia guşei în asemenea condiţii ar trezi din acest punct de vedere susceptibilitatea preexistenţei mai degrabă a unor factori predispozanţi, exprimaţi fie de unele deficite congenitale compensate în sinteza hormonilor tiroidieni, fie de o tiroidă limfocitară în stadiul ei preclinic.

O acţiune guşogenă, însoţită sau nu de hipotiroidism, o pot avea şi alte medicamente din rîndul cărora sînt citate : *carbonatul de litiu,* folosit în tratamentul unor boli neurologice ; *cobaltul,* administrat de durată în unele anemii ; *ac. paraaminosalicilic,* utilizat altădată în tratamentul tuberculozei ; *butazolidina ; carbimazolul,* folosit ca medicament tireostatic ; precum şi unele substanţe poluante din mediu, *nitriţii, nitraţii, percloraţii ;* sau ca agenţi fizici *unele radiaţii.*

În cadrul guşei sporadice se descrie şi o *formă simplă de guşă,* denumită şi *guşa coloidă,* lipsită de orice factor etiopatogenic, care în evoluţia ei nu se însoţeşte de un hipo sau hipertiroidism, întîlnită cu predominenţă la fete, cu maximă frecvenţă în perioada pubertară.

Guşa simplă poate fi mai mare sau mai mică de volum, de consistenţă fermă sau nodulară şi uneori asimetrică. La jumătate din cazuri se raportează o diferenţă a nivelelor serice mai mare de 2 μg dintre PBI şi iodotiroxină, nivelele TSH-ului şi scintigrafia tiroidei fiind normale, iar anticorpii tiroidieni absenţi.

Tratamentul formelor de guşă simplă multinodulară, precum şi al acelora cu hipertrofie progresivă constă din administrarea controlată a hormonilor tiroidieni.

Guşa şi cretinismul endemic se întîlnesc asociate la un număr însemnat de populaţii din unele teritorii geografice ale lumii, bine delimitate, ca o expresie a deficitului în iod al apei şi al unor alimente.

Deficitul exogen moderat în iod, pentru a fi compensat în vederea asigurării unei desfăşurări normale a sintezei hormonilor tiroidieni, angajează implicit o creştere a activităţii tiroidei, urmată de hipertrofia şi hiperplazia ei, cu rol compensator, care din punct de vedere clinic se manifestă prin apariţia guşei, mai ales în perioadele de creştere intensă şi cu deosebire la fete. Acest tip de guşă endemică se poate însoţi şi de un hipotiroidism mai mult sau mai puţin manifest.

În zonele geografice guşogene cu carenţe moderate, apariţia guşei îmbrăcînd un caracter endemic, se întîlneşte cu predominenţă la fetiţele de vîrstă şcolară, adolescente şi femeile gravide.

Scanned with OKEN Scanner

Nivelele serice ale PBI şi tiroxinei, în aceste forme, sînt adeseori scăzute, pe cînd ale STH sînt moderat crescute, iar ale triiodotiroxinei mult mai crescute.

În condiţiile unor carenţe în iod severe şi de durată, cu caracter endemic, pe lîngă apariţia gușei, mai mult sau mai puţin dezvoltată, deficitul marcat în iod antrenînd un hipotiroidism tot atît de sever, se va răsfrînge în cursul sarcinii şi asupra fătului, influenţînd încă din această perioadă şi apoi dezvoltarea lui somatică şi neuropsihică. Aceste carenţe endemice şi severe se fac vinovate de apariţia distrofiei tireopate, manifestată la populaţia adultă sub forma unui cretinism endemic cu gușă, însoţit şi de unele tulburări neurologice constînd din ataxie, spasticitate şi uneori surdomutitate, precum şi de tulburări importante ale dezvoltării somatice, sau sub forma predominentă a unui mixedem, caracteristică vîrstelor mici, cu apariţia posibilă chiar de la naştere, tipul mixedematos asociat cretinismului întîlnindu-se şi la unele populaţii adulte din Africa.

Astfel, manifestările sub care se poate face cunoscută carenţa exogenă în iod din regiunile endemice cu deficit în iod alimentar se caracterizează clinic fie numai prin apariţia gușei endemice, în cazurile cu un aport insuficient dar moderat, corectabilă prin adausul de iod, fie a unui cretinism endemic cu gușă însoţit şi de tulburări neurologice şi ale dezvoltării somatice sau a unui cretinism de tip predominent mixedematos, în condiţiile unor deficite severe, care la copil pot îmbrăca aspectul unui mixedem congenital cu prezenţa gușei încă de la naştere.

Tratamentul acestor forme severe obligă în plus corectarea şi a deficitelor marcate ale hipotiroidismului ce le însoţeşte, precum şi îndepărtarea unor eventuali factori toxici alimentari conjugaţi deficitului în iod dar mai puţin cunoscuţi.

HIPERTIROIDISMUL

Hipertiroidismul, apărînd ca rezultat al unor tulburări complexe determinate de excesul secretor în hormoni tiroidieni, *se întîlneşte mult mai rar la copil, fie sub forma unui hipertiroidism congenital*, ca un fenomen tranzitor, *fie* mai tîrziu, *ca o manifestare dobîndită*, sub forma unei tireotoxicoze sau hipertiroidii, asemănătoare adultului, cunoscută şi sub denumirea de boala Graves, Graves-Basedow, sau Basedow.

Mult mai rareori el poate fi întîlnit şi sub forma unui adenom toxic, de gușă uninodulară toxică, denumită şi boala Plummer, sau să însoţească un sindrom Mc Cune-Albright, ori o tiroidită acută supurată.

Hipertiroidismul poate însoţi de la debut şi o tiroidită inflamatorie de origine imunitară, cum este tiroidita subacută sau cronică Hashimoto.

Hipertiroidismul congenital, îmbrăcînd un caracter evolutiv tranzitor, este întîlnit foarte rar, la nou-născuţii proveniţi din mame cu tireotoxicoză.

Simptomatologia lui clinică se face cunoscută de la naştere sau în săptămînile următoare, îmbrăcînd aspecte variate, în raport cu cantitatea de factori LATS transmişi transplacentar fătului şi persistenţa lor în circulaţia lui sanguină, aceşti factori de stimulare fiind capabili să determine hiperplazia tiroidei fătului şi hipersecreţia hormonilor ei în mod asemănător bolii Basedow apărută la alte vîrste.

În cele mai multe din cazuri aceşti copii se nasc cu greutate mică la naştere, uneori sub 1 500 g.

Primele manifestări întîlnite constau din modificarea stării lor generale, marcată prin prezenţa unei agitaţii intense, cu sete vie, hipertermie, tulburări vasomotorii şi hiperexcitabilitate, urmată de o scădere importantă a curbei greutăţii, însoţită uneori şi de un sindrom de deshidratare, precum şi de unele tulburări respiratorii sau chiar de semnele unei insuficienţe cardiace. Tahicardia poate îmbrăca uneori o alură foarte marcată, depăşind 180—230 pulsaţii pe minut.

Icterul poate să apară mai devreme şi să se prelungească concomitent cu hepatomegalia însoţitoare.

Gușa este prezentă de la naştere, după cum într-un număr important din cazuri poate fi remarcată şi o exoftalmie.

Scanned with OKEN Scanner

Formele grave cu insuficiență cardiacă și sindrom grav de deshidratare pot prezenta o evoluție rapidă și gravă care să conducă în zilele și săptămînile următoare la moarte, dacă nu este aplicat un tratament corespunzător.

În aceste forme sînt de temut accidentele respiratorii și cardiace, deshidratarea severă și denutriția sugarului.

Evoluția spontană a hipertiroidismului congenital în formele medii și ușoare, după depășirea perioadei critice din prima lună, poate fi bună, marcată de regresia în decursul lunilor următoare a întregii simptomatologii, descriindu-se și cazuri în care caracterul tranzitor s-a prelungit și la cîțiva ani.

Diagnosticul hipertiroidismului congenital se precizează cu ajutorul datelor anamnestice, prezența lui fiind legată de existența unei tireotoxicoze tratate sau netratate la mamă, al *manifestărilor clinice amintite*, convingătoare cînd sînt prezente gușa, exoftalmia și manifestările cardiace, și al unor *investigații biologice*, care pot pune în evidență nivelele plasmatice crescute ale tiroxinei și prezența în valori mari a factorilor LATS.

Radiografiile osoase în timp și în formele netratate, pot de asemenea arăta o precipitare a maturizării osoase, precum și o grăbire a închiderii fontanelelor și suturilor, o craniosinostoză, mai ales în formele persistente.

Tratamentul hipertiroidismului congenital se adresează în primul rînd unor măsuri riguroase de supraveghere a tuturor nou-născuților proveniți din mame cu tireotoxicoză și de identificarea lui înaintea apariției manifestărilor sale severe, determinîndu-se la mamă, în cursul evoluției sarcinii, cel puțin valorile serice ale factorului LATS, în vederea aplicării eventuale a corticoterapiei preventive pentru nou-născut.

Tratamentul propriu-zis, în perioada lui critică de manifestare, urmărește pe de o parte combaterea hipertiroidismului, folosindu-se în acest scop o medicație cu acțiune anti-tiroidiană, iar pe de altă parte, redresarea stării generale și combaterea eventualelor tulburări cardio-respiratorii asociate și a sindromului de deshidratare, îmbrăcînd uneori în aceste forme un caracter de urgență.

Pentru realizarea primului obiectiv, din medicamentele antitiroidiene de sinteză pot fi folosite *propyltiouracilul* în doză de 10 mg, din 8 în 8 ore, sau chiar pînă la 100 mg în 24 de ore, *carbimazolul*, 10 mg pe zi, fracționat în 3—4 prize, sau *metimazolul* în doză de 4 mg pe zi, de asemenea repartizat în mai multe prize, căruia să i se asocieze, de la început sau după cîteva zile, cîte o picătură la 8 ore dintr-o *soluție de Lugol* forte, sau *tiroxina*, 0,25 mg pe zi.

Reechilibrarea hidro-electrolitică din cursul formelor severe se va efectua cu prudență, cunoscîndu-se particularitățile comportamentului activității renale la această vîrstă, mai ales dacă este prezentă și o insuficiență cardiacă ce impune un tratament digitalic în doze de atac, asociat la nevoie și cu *propenololul*, administrat în doză de 2 mg/kg corp și în 24 de ore.

Boala Graves. Denumită și boala Basedow, Basedow-Graves, adenomul toxic, tireotoxicoza, sau hipertiroidia, este foarte rar întîlnită la copil. Ea apare mai frecvent la fete decît la băieți, într-o proporție de 6—7 ori mai mare, contrar formelor tranzitorii congenitale, care se întîlnesc mai ades la băieți. Incidența cea mai mare a bolii afectează grupa de vîrstă școlară, 60—70% din cazuri întîlnindu-se în cursul pre și al pubertății. Sînt citate cazuri cu debut pentru aceste forme autentice, din perioada de sugar mic și chiar a nou-născutului, care impun diferențierea lor de formele congenitale tranzitorii.

Etiopatogenia tireotoxicozei rămîne încă necunoscută, incriminîndu-se cu pregnanță rolul unor factori imunologici, care ar deține o însemnătate primordială în declanșarea tulburărilor survenite asupra echilibrului secretor tiroidian, fără să se neglijeze nici importanța cuvenită a factorilor constituționali.

Fără a avea un caracter strict familial, tireotoxicoza și la copil se întîlnește cu o mai mare frecvență în rîndul acelorași membri ascendenți sau colaterali ai familiei lui, de-a lungul chiar al unor generații, suferinzi fie de o tireopatie cu caracter imunologic de tipul unei tiroidite limfocitare sau al

Scanned with OKEN Scanner

bolii Basedow, fie de alte afecţiuni imunologice hematologice sau ale altor sisteme, particularitatea constituţională predispozantă faţă de patologia imunitară completîndu-se şi prin predominenţa ei faţă de sexul femeiesc şi vîrsta pubertară.

Componenta imunologică deţine, se pare, un rol esenţial în patogenia acestei boli, considerîndu-se drept factor primordial în declanşarea tulburărilor histopatologice petrecute la nivelul tiroidei, dar şi al altor aparate şi organe, dovedită prin infiltraţiile limfocitare şi cu celule plasmatice întîlnite la nivelul glandei tiroide şi a ţesutului retroorbital, alături de hipertrofia concomitentă a timusului, splinei, sistemului limfatic ganglionar, ce însoţesc de obicei manifestările clinice ale unei tireotoxicoze.

În acelaşi timp, tireotoxicoza se poate asocia sau să coexiste adeseori şi cu alte boli imunologice cum ar fi anemia pernicioasă, lupusul eritematos diseminat, miastenia gravă.

Semnificativă apare din acest punct de vedere şi prezenţa în circulaţie la majoritatea cazurilor cu tireotoxicoză a LATS-ului, un factor stimulator de durată faţă de tiroidă, capabil să determine hiperplazia ei şi acumularea de hormoni tiroidieni, factor cu proprietăţi de autoanticorp şi de natură imunoglobulinică (Ig G), după cum mai pot fi puşi în evidenţă la aceşti bolnavi şi alţi autoanticorpi sau chiar anticorpii anti-tireoglobulinici.

Printre factorii etiopatogenici favorizanţi sînt citate şi traumatismele psihice, precum şi prezenţa unui teren psihic particular, frecvent întîlnit la bolnavele de Basedow.

În mod excepţional poate fi declanşat un hipertiroidism şi în condiţiile intempestive ale tratamentelor cu hormoni tiroidieni.

Manifestările clinice se anunţă de cele mai multe ori printr-un debut insidios, foarte rareori sub vîrsta de 5 ani, într-o proporţie de numai 5%, după A. M. Di George, mai rar sub 10 ani, aproximativ într-o cincime din cazuri, şi cel mai ades la pubertate şi adolescenţă, acelaşi autor raportînd 12 cazuri întîlnite la copii cu vîrsta între 6 săptămîni şi 2 ani, ai căror mame nu au prezentat un hipertiroidism.

Într-o primă etapă caracteristică stadiului neurogen, după Şt. Milcu, manifestările clinice de debut sînt nespecifice şi mai puţin zgomotoase la copil decît la adulţi. Ele constau din instalarea progresivă a unor tulburări comportamentale şi de caracter, copilul devenind mai irascibil, cu o labilitate emoţională marcată, o hiperreactivitate motorie însemnată, manifestată şi prin unele tremurături ale membrelor şi extremităţilor, insomnie şi apariţia unor dificultăţi în procesul de şcolarizare, alături de creşterea exagerată a apetitului şi prezenţa unor palpitaţii, diagnosticul putîndu-se preciza în această etapă cu ajutorul probei Werner.

În timp, în lunile următoare, aceste manifestări se accentuează, devenind supărătoare pentru bolnav şi cei din ambianţa sa.

Acestora încep să li se alăture manifestările caracteristice hipertiroidismului, exprimat prin apariţia guşei, a exoftalmiei, tahicardiei şi a tremurăturilor, constituindu-se astfel cea de a doua etapă, descrisă de Şt. Milcu, a stadiului neuro-hormonal, care se însoţeşte de creşterea nivelelor serice ale hormonilor tiroidieni.

Glanda tiroidă se hipertrofiază, devenind vizibilă şi palpabilă în peste 80% din cazuri, iar exoftalmia este prezentă fără a fi severă în majoritatea lor, cu semnele Moebius, Graefe şi Stellwag pozitive.

Copilul, deşi prezintă un apetit crescut dar capricios, scade în greutate, sau uneori devine obez. Concomitent se instalează şi polidipsia cu poliurie.

Tahicardia sinusală va îmbrăca un caracter de permanenţă, însoţindu-se adeseori şi de un eretism cardiac, etapă cînd în evoluţia bolii se conturează instalarea stadiului de visceralizare prin apariţia în primul rînd a complicaţiilor cardio-vasculare, care la copil rareori evoluează spre o fibrilaţie atrială sau o insuficienţă cardiacă manifestă.

Complicaţiile viscerale caracteristice formelor adultului sînt mai rar întîlnite la copil, ca şi exoftalmia malignă, evoluţia spre caşexie a formelor netratate, prezenţa manifestărilor hepatice şi digestive sau a tulburărilor trofice cutanate, ca şi cele vasomotorii apărînd mult mai şterse şi obişnuit după pubertate.

La copil sînt de temut crizele acute tireotoxice, care pot îmbrăca un caracter de mare

urgență, manifestîndu-se prin hipertermie, tahicardie marcată, stare de agitație cu delir și evoluție rapidă spre comă și moarte.

Particulare formelor întîlnite la copil le sînt tulburările exercitate asupra proceselor creșterii staturale și ale dezvoltării sistemului osos, întîlnindu-se într-un număr însemnat de cazuri o accelerare marcată a ritmului creșterii taliei, fără să conducă la un gigantism, dar să se însoțească de unele tulburări pubertare, de întîrziere a ei în cel puțin 1/3 din cazuri, alături de maturizarea precoce a vîrstei osoase și uneori de erupția prematură a celei de a doua dentiții.

Diagnosticul bolii, prezumat din datele oferite de către manifestările clinice amintite, se precizează prin unele investigații biologice, radiologice, E.K.G., sau alte examene necesare stabilirii unor tulburări metabolice sau complicații survenite, importantă fiind, pentru eficiența tratamentului, depistarea bolii cît mai precoce posibil.

Din acest punct de vedere, de o mare valoare diagnostică se înscrie proba Werner, care este pozitivă și în stadiile incipiente ale bolii, cînd celelalte investigații nu pot evidenția încă modificări patologice semnificative.

Stadiile următoare sînt marcate de nivelele serice ale triiodotironinei și mai ales ale tiroxinei, determinate prin metode imunologice, care se vor situa obișnuit la valori crescute, ca și cele ale iodemiei totale și hormonale, respectiv ale PBI și BEI.

În multe din cazuri poate fi prezent și la valori crescute factorul LATS, pe cînd nivelele TSH sînt scăzute, fără să se modifice prin testul cu TRH.

Este de asemenea crescută și fixarea iodului radioactiv de către tiroidă, urmată apoi de fuga lui rapidă.

Nu în toate cazurile poate fi întîlnită o hipercolesterolemie, după cum la copil reflexograma este inconstant modificată, iar metabolismul bazal crescut numai la unele forme evoluate.

În formele evoluate sau cu complicații cardiace, pe lîngă creșterea tensiunii arteriale și modificările pulsului, electrocardiografic se mai pot înregistra unele modificări ale trasee sale, exprimate prin creșterea amplitudinii undelor P și Q și R înalt, alături de alura ventriculară mult crescută și, în foarte rare cazuri, semnele unei fibrilații atriale sau ale unei insuficiențe cardiace manifeste, de obicei de inimă stîngă.

Radiografiile oaselor vor evidenția maturizarea precoce a nucleelor de osificare, vîrsta osoasă depășind cu 2—3 ani vîrsta cronologică.

Diagnosticul diferențial, în formele al căror hipertiroidism a fost precizat, se impune în primul rînd cu tiroiditele însoțite la debutul lor cu un hipertiroidism tranzitor sau alte afecțiuni cu hipertiroidism secundar, cum ar fi spre exemplu feocromocitomul și adenomul hipofizar secretant de TSH.

În stadiul inițial al bolii, diagnosticul diferențial se impune cu întreaga patologie asemănătoare ei din punct de vedere clinic, de un real folos constituindu-se pentru diagnosticul pozitiv testul Werner.

Tratamentul bolii, într-o primă etapă, se adresează medicației anti-tiroidiene, putîndu-se obține rezultate favorabile în 50—70% din cazuri. În condițiile eșecului se va recurge la măsurile chirurgicale ce constau din tireidectomia subtotală, care poate fi practicată de la început în unele cazuri depășite sau greu de a se coopera. Iodul radioactiv, folosit ca tratament radical la adult, deși este indicat mai frecvent și la tineri, este recomandat de unii autori la copil numai în condițiile refuzului operator și în formele fără răspuns la tratamentul medical.

Dintre medicamentele anti-tiroidiene de sinteză folosite la copil fac parte : *carbamizolul*, administrat în doză de atac de 15 pînă la 40 mg pe zi, sau de 0,6—0,8 mg/kg corp și în 24 de ore ; *metimazolul*, în doză de 10—15 mg, pînă la 20 mg pe zi ; *propiltiouracilul*, în doză inițială de 100—150 mg pe zi ; *benziltiouracilul* în doză de 100—150 pînă la 200 mg pe zi. Rolul lor este de a împiedica încorporarea sub formă organică a iodului anorganic, determinînd astfel scăderea progresivă a sintezei hormonilor tiroidieni.

Administrarea medicamentelor anti-tiroidiene de sinteză se va efectua cu prudență pentru a se evita supradozajul care să angajeze un hipotiroidism, recomandîndu-se din această cauză la copiii mici, doze de atac

mai reduse, după cum în perioada iniţială, dozele de atac nu vor depăşi o durată de 2—3 pînă la 6 săptămîni, fiind urmată apoi, după caz, de un tratament în doze minime de întreţinere, asociindu-i-se medicamentului anti-tiroidian de sinteză tiroxina, în doză de 0,1—0,15 mg pe zi, sau 1-triiodotironina, 50—100 μg/zi.

În cursul tratamentului bolnavii vor trebui să fie supravegheaţi clinic şi biologic, urmărindu-se efectele lui favorabile imediate, care se anunţă obişnuit după primele săptămîni, precum şi cele în timp pentru a se evita riscul angajării unui hipotiroidism.

Exoftalmia la copil nu impune un tratament aparte, ea cedînd în timp, în cursul terapiei cu anti-tiroidiene.

Întreruperea tratamentului, efectuată de obicei după 2—3 ani, este recomandată atunci cînd s-a realizat statusul eutiroidian şi a dispărut guşa, iar testul Werner a revenit la normal.

Dintre neajunsurile medicaţiei anti-tiroidiene de sinteză se citează unele reacţii toxice, de intoleranţă, manifestate prin febră, erupţii cutanate, neutropenie, corectabile cu ajutorul medicaţiei anti-histaminice.

În condiţiile apariţiei unor crize acute tireotoxice, măsurile de urgenţă se vor adresa redresării echilibrului hidro-electrolitic, combaterii tulburărilor de ritm, a insuficienţei cardiace şi a hipertermici, recurgîndu-se la nevoie şi la *propranolol*, sub supravegherea atentă a tensiunii arteriale.

Ca medicaţie simptomatică pot fi asociate tratamentului de atac, *rezerpina*, în formele cu hipertensiune arterială mare, în doză de 0,25—0,50 mg pe zi, sau medicaţia tranchilizantă în cazurile cu tulburări marcate de comportament.

Tratamentul chirurgical, constînd din tireidectomia subtotală, îşi găseşte indicaţia majoră în formele care nu au răspuns sau nu tolerează tratamentul medical, în cele mult evoluate cu guşă mare, sau în care supravegherea este dificilă sau nu se poate colabora cu bolnavul sau familia pentru a urma tratamentul medicamentos.

Intervenţia chirurgicală se va practica după aplicarea unui tratament cu anti-tiroidiene de sinteză, pe o durată de cîteva săptămîni, în asociere eventual cu soluţie Lugol, 30—40 picături, timp de 10 zile înaintea intervenţiei, pentru a induce o echilibrare a secreţiilor hormonale tiroidiene, existînd riscul rezidual postoperator, fie al unui hipo sau hipertiroidism, fie al unor paralizii de corzi vocale, sau al unei hipocalcemii tranzitorii.

TIROIDITELE

Sînt cuprinse în această categorie afecţiunile tiroidei a căror etiopatogenie este dominată de procesele inflamatorii determinate de diferite infecţii bacteriene sau virale, sau numai prin unele mecanisme de natură imunologică.

Manifestările lor patologice apar astfel ca o expresie a acţiunii agresive directe a unor factori infecţioşi, tabloul lor fiind dominat de simptomatologia caracteristică acestor procese infecţioase sau a unor tulburări imunologice de obicei cu evoluţie în timp ce afectează nemijlocit activitatea secretorie a tiroidei, apariţia proceselor inflamatorii, aşa cum remarcă Şt. Milcu, fiind favorizată de prezenţa unui „punct de apel", a unor tulburări tiroidiene preexistente.

Tabloul lor clinic, în aceste condiţii, se va însoţi de hipertrofia şi hiperplazia mai mult sau mai puţin manifestă a glandei tiroide, precum şi, în unele forme, de tulburări mai mult sau mai puţin însemnate ale activităţii ei, sub forma cel mai ades a unui hipotiroidism sau a unui hipertiroidism întîlnit frecvent la debut şi cu un caracter tranzitor, căruia să-i urmeze apoi hipotiroidismul.

Astfel, în raport cu etiopatogenia şi caracterul lor evolutiv se descriu numeroase forme clinice, care pot să apară ca boli acute, subacute sau cronice, specifice sau nespecifice, supurate sau nesupurate, existînd şi unele forme cu etiologie necunoscută, încadrate corespunzător leziunilor lor histopatologice, aşa cum este tiroidita granulomatoasă subacută, sau cu celule gigante, denumită şi boala De Quérvain.

Tiroidita cel mai ades întîlnită la copil, recunoscută ca de altfel şi cea mai frecventă afecţiune tiroidiană a copilului şi adolescentului, este tiroidita autoimună Hashimoto.

Tiroiditele infecţioase. Sînt întîlnite în mod excepţional la copil, originea lor putînd

Scanned with OKEN Scanner

fi de natură virală, bacteriană sau nedefinită atunci cînd este vorba de o sarcoidoză.

În condiţii specifice, tiroiditele infecţioase pot fi determinate de b. Koch, virusul urlian sau virusul bolii zgîrieturii de pisică, în această categorie fiind cuprinse şi tiroiditele din cursul sarcoidozei.

Tiroiditele supurative, de cele mai multe ori urmează unor infecţii acute de căi respiratorii sau pot să apară secundar unor traumatisme ale glandei tiroide, drept consecinţă a acţiunii unor germeni piogeni, manifestările lor clinice însoţindu-se de febră, modificarea stării generale şi apariţia simptomatologiei infecţioase locale, realizata în final prin colecţia purulentă confirmata prin deschiderea ei chirurgicală.

Rareori aceste tiroidite se însoţesc de unele tulburări ale activităţii secretorii tiroidiene, care de cele mai multe ori constau din hipersecreţia lor.

Pentru diagnosticul lor diferenţial cu un chist sau adenoflegmon de vecinătate, scintigrafia poate aduce unele informaţii de luat în seamă, tratamentul lor fiind subordonat antibioterapiei în raport de germenii cauzali şi drenajului chirurgical în formele supurate.

Tiroidita granulomatoasă subacută. Denumită şi tiroidita subacută De Quérvain sau cu celule gigante, este de asemenea rară la copil, apărînd după infecţii acute respiratorii virale sau streptococice, sau să prezinte un debut aparent primitiv.

Ca semne generale sînt de semnalat febra cu oscilaţii variabile, transpiraţiile, palpitaţiile, tahicardia, starea de indispoziţie şi astenia marcată de la debut, iar ca semne locale, tumefacţia dureroasă a tiroidei însoţită şi de o durere vie a regiunii cervicale, impunînd un diagnostic diferenţial imediat cu o tiroidită supurată.

Acestora li se alătură şi unele manifestări iniţiale ale unui hipertiroidism şi apoi ale hipotiroidismului, precum şi unele modificări biologice ce constau din creşterea numărului leucocitelor şi a vitezei de sedimentare, precum şi a gama şi alfa$_2$-globulinelor, explorarea activităţii tiroidiene remarcînd o creştere a nivelelor serice ale PBI, cu scăderea nemodificată prin testul TSH a capacităţii de fixare a iodului radioactiv de către tiroidă, dar însoţită de o creştere tranzitorie şi marcată a hormonilor tiroidieni, mai ales a triiodotironinei.

Uneori, în mod inconstant pot fi puşi în evidenţă şi unii anticorpi anti-tiroidieni.

Scintigrafia va arăta capacitatea redusă sau absenţa fixării iodului radioactiv la nivelul unui lob sau chiar al tiroidei în totalitate, precizarea diagnosticului rezultînd din puncţia-biopsie sau biopsia operatorie a tiroidei, care va evidenţia caracterul granulomatos al proliferărilor limfohistiocitare în prezenţa celulelor gigantocelulare şi unele necroze parţiale ale ţesutului tiroidian.

Tratamentul afecţiunii constă în principal din administrarea corticoterapiei, a *prednisonului*, în doză de 1 mg/kg corp greutate şi în 24 de ore, iar în etapa evolutivă de constituire a hipotiroidismului, asocierea şi a terapiei hormonale substitutive, în doze moderate şi regresive, pînă la revenirea la normal a activităţii tiroidiene.

Evoluţia bolii este în general favorabilă, cu vindecări fără sechele în săptămînile următoare începerii tratamentului.

Tiroidita Hashimoto. Denumită şi tiroidita autoimună, prin defecte imunologice cu infiltrat limfocitar, este relativ frecventă la copil, afectînd cu predilecţie fetele, în 90% din cazuri şi cel mai ades în perioada şcolară.

Etiologia bolii este încă necunoscută. Sînt incriminate drept cauze unele tulburări ale mecanismelor autoimune, ale căror defecte au la bază o predispoziţie genetică, oferind posibilitatea recunoaşterii ei cu o incidenţă crescută în rîndul membrilor ascendenţi sau colaterali ai familiei, sau a bolii Basedow, a altor boli imunologice şi chiar a unor afecţiuni genetice cromozomiale, adeseori tiroiditei Hoshimoto asociindu-i-se sau însoţind şi alte afecţiuni imunologice.

Caracteristice diagnosticului şi încadrării ei ca entitate bine definită îi sînt leziunile histopatologice. Ele constau din prezenţa infiltratului difuz limfoplasmocitar ce predomină în perioada iniţială a bolii, degenerescenţa apoi a unor celule tiroidiene şi hipertrofia care devine eozinofilă, iar în fazele evoluate, din predominenţa reacţiilor fibroase şi atrofia de diverse grade a foliculilor tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările clinice îşi anunţă debutul lor aparent, în cele mai multe din cazuri, după vîrsta de 6—7 ani, cu o incidenţă maximă în perioada adolescenţei, raportîndu-se cazuri întîlnite şi la vîrstă mai mică, chiar din cursul primei copilării.

Ca prim simptom important se recunoaşte hipertrofia şi hiperplazia progresivă a tiroidei, guşa apărînd insidios, într-o incidenţă constantă, prin mărirea ei difuză, uneori dureroasă, însoţită adeseori de jenă în deglutiţie, iar într-un număr relativ din cazuri de aspect lobular sau nodular. Concomitent mai poate fi pusă în evidenţă o adenopatie laterocervicală de la nivelul istmului tiroidian.

De la debut, la un număr restrîns de copii, alături de apariţia guşei, se mai pot face cunoscute şi manifestările sugestive ale unui hipertiroidism însoţitor, constînd din modificările comportamentale şi caracteriale amintite şi tulburările neurovegetative caracteristice, rareori dovedit prin creşterea nivelelor serice ale hormonilor tiroidieni.

În cele mai multe din cazuri însă, în perioada iniţială a bolii simptomatologia ei este lipsită de manifestările aparente ale unor tulburări secretorii tiroidiene, după cum încă din această etapă ele pot fi prezente şi în sensul unui hipotiroidism evidenţiat numai biologic sau chiar şi clinic, coexistînd uneori cu un Basedow adevărat.

În evoluţie şi în formele cu hipertiroidism la debut, treptat se poate instala hipotiroidismul cu întregul său cortegiu de modificări clinice şi biologice.

De fapt, evoluţia bolii îmbracă aspecte variate. Astfel în unele cazuri guşa poate să involueze treptat şi să dispară, odată cu toate celelalte manifestări, pentru ca într-o proporţie însemnată, manifestările hipotiroidismului să se accentueze în timp, după luni sau ani, sub forma unui hipotiroidism juvenil însoţit sau nu de guşă.

Alteori simptomatologiei caracteristice tiroiditei i se pot asocia şi manifestările altor afecţiuni autoimune, după cum tiroidita Hashimoto poate să apară ca o manifestare secundară altor boli imunologice, congenitale sau genetice, determinate mai ales de aberaţiile cromozomiale.

Diagnosticul bolii este sugerat în primul rînd de informaţiile anamnestice, prin datele oferite de recunoaşterea caracterului ei familial, sau prezenţa bolii Basedow, ori a altor afecţiuni imunologice la ascendenţi şi colaterali, cu sublinierea faptului că, în condiţiile preexistenţei unei astfel de patologii la mamă prin transferul anticorpilor tiroidieni la făt, va coincide cu riscul foarte crescut al determinării unor deficite tiroidiene grave congenitale cu evoluţie spre cretinism.

Pentru formele de tiroidită secundară, din antecedentele patologice personale ale bolnavilor mai pot fi desprinse unele informaţii tot atît de preţioase privind coexistenţa altor boli imunologice, fie că este vorba de un lupus eritematos diseminat sau un reumatism evolutiv, fie că se conturează o patologie imunologică de ordin hematologic.

Suspicionarea bolii apare odată cu primele ei manifestări clinice, care va trebui confirmată pe de o parte prin evidenţierea eventualelor modificări patologice ale activităţii secretorii, iar pe de altă parte, prin diferite investigaţii, sindromul inflamator, precum şi natura lui imunologică.

Din acest punct de vedere, hotărîtoare pentru precizarea diagnosticului se constituie biopsia tiroidei. care va putea pune în evidenţă modificările caracteristice histopatologice, investigaţie rareori practicată, dacă din contextul datelor rezultate prin examenul clinic şi explorările efectuate pot fi evidenţiate manifestările patologice descrise.

Investigaţiile biologice privind eventualele tulburări ale activităţii tiroidiene vor realiza în majoritatea cazurilor o discordanţă evidentă dintre valorile serice ale iodului proteic şi cel hormonal, diferenţă ce depăşeşte cu cel puţin 2 μg/100 ml nivelele PBI faţă de BEI, pe cînd nivelele TSH pot fi în limite normale sau uşor crescute. În raport cu hiper sau hipotiroidismul asociat, pot fi modificate şi valorile nivelelor plasmatice ale hormonilor tiroidieni, determinate prin metode radioimune.

Prezenţa unor proteine circulante anormale, exprimate de către diferenţa marcată dintre PBI şi iodul tiroxinei, poate fi evidenţiată prin studiul componenţilor radio-

Scanned with OKEN Scanner

activi plasmatici după administrarea iodului radioactiv.

Scintigrafia va prezenta, la o parte din cazuri, unele aspecte caracteristice, constînd din impregnarea neomogenă şi neregulată a glandei tiroide, iar proba de descărcare a iodului după administrarea percloratului de K să fie pozitivă în peste jumătate din cazuri.

Caracterul inflamator al bolii poate fi remarcat prin valorile crescute ale VSH-ului şi ale gamaglobulinelor. În sprijinul originei autoimune mai intervin şi reacţiile de aglutinare pentru anticorpii tiroidieni, pozitive în marea majoritate a cazurilor, sau cele prin imunofluorescenţă, tipurile de anticorpi antitiroidieni cu nivele serice crescute fiind cei anti-tiroglobulină, anti-microzomiali şi anti-substanţă coloidă.

Prezenţa anticorpilor antitiroidieni poate fi evidenţiată şi la un număr important dintre mamele acestor copii.

Diagnosticul diferenţial impune excluderea tuturor afecţiunilor capabile să determine apariţia guşei, iar în formele rare fără guşă, diferenţierea lor de hipotiroidismul juvenil. Cele mai mari dificultăţi apar în formele de debut însoţite de hipertiroidism, cînd în discuţie pe primul plan se situează boala Basedow.

Tratamentul bolii se adresează combaterii hipotiroidismului prin administrarea tiroxinei de durată, în doză de 0,5—1 mg/zi, sau a extraselor de tiroidă, 0,10—0,25 g pe zi şi asocierea corticoterapiei, sub formă de *prednison*, 1 mg/kg corp/zi, timp de 2—3 săptămîni, după care dozele vor fi reduse progresiv, impunîndu-se totodată o supraveghere atentă şi în timp a tuturor acestor bolnavi.

CANCERUL TIROIDIAN

Cancerul tiroidian este rar întîlnit la copil, dar poate să survină cu o mai mare frecvenţă după iradieri ale timusului sau ale vegetaţiilor adenoidiene palatine, apărînd mult mai des la fetiţe.

Din punct de vedere histopatologic, se poate prezenta sub forma unor cancere diferenţiate sau nediferenţiate, medulare, sau alte tumori.

Cele mai frecvente sînt carcinoamele papilare, întîlnite în peste 70% din cazuri, urmate apoi de carcinoamele foliculare sau mixte, mult mai rare fiind cancerele nediferenţiate, după cum cancerul medular dezvoltîndu-se la nivelul celulelor parafoliculare, respectiv celulele C, secretante ale tirocalcitoninei, se însoţeşte de modificări ale nivelelor lor plasmatice, ale activităţii histaminice serice şi de prezenţa uneori a calcificărilor la nivelul tiroidei. În aceste ultime forme, nu rareori tiroida nu este atît de hiperplaziată, ele fiind capabile să determine şi secreţia în exces a prostaglandinelor, a unor enzime ca histaminaza şi dopa-decarboxilaza, a serotoninei şi chiar de ACTH.

O parte dintre cancerele diferenţiate, cum sînt cele papilare, pot îmbrăca un caracter familial.

Manifestările clinice ale cancerului tiroidian sînt condiţionate de stadiul său evolutiv.

În general evoluţia lui este lentă, parcurgînd cele trei stadii: *local*, cu prinderea numai a glandei tiroide; *locoregional*, afectînd şi ganglionii cervicali; *de metastază* cu interesare pulmonară, mediastinală, osoasă şi ganglionară.

În primul stadiu, tumora se dezvoltă de cele mai multe ori într-un singur lob, după care va afecta şi celălalt lob, ca apoi să invadeze în regiunile limitrofe, sau să difuzeze pe cale limfatică şi să prolifereze la distanţă, determinînd metastazele secundare amintite.

Prezenţa astfel a unui nodul tiroidian dureros sau nedureros impune dintr-un început suspicionarea unui cancer, mai ales dacă este întărită, prin informaţiile anamnestice, de unele tratamente ionizante practicate cu ani în urmă, apariţia unor adenopatii cervicale izolate întărind şi mai mult această suspicionare.

Simptomatologia clinică este condiţionată şi de gradul de hipertrofie a tiroidei, iar în timp şi de cel al dezvoltării lui periglandulare, cînd pot să apară semnele compresiunii din vecinătate, exercitate asupra traheei, vaselor sanguine sau nervului recurent.

Din acest stadiu, în unele cazuri pot să apară şi unele manifestări legate de tulburările secretorii tiroidiene caracteristice unui

Scanned with OKEN Scanner

hipertiroidism, deşi activitatea tiroidiană, de cele mai multe ori, se desfăşoară în condiţii normale.

Pe parcursul evoluţiei, hipertrofia şi hiperplazia tiroidei devin din ce în ce mai evidente, tumora este dură şi se dezvoltă repede, ca o guşă uni sau polinodulară, iar cînd metastazele s-au extins şi la distanţă, tabloul clinic se întregeşte şi cu manifestări din partea aparatelor şi organelor afectate.

Investigaţiile de laborator, privind examenul sîngelui, viteza de sedimentare, proteinograma etc., vor evidenţia întotdeauna unele modificări însemnate, fără a avea vreo importanţă semnificativă pentru diagnostic, dificultăţile diagnostice mai mari survenind atunci cînd sînt prezenţi anticorpii anti-tiroidieni, ale căror nivele serice nu sînt totuşi atît de crescute.

Scintigrafia va pune în evidenţă prezenţa nodului sau a nodulilor canceroşi, unele fixări neomogene şi neregulate în parenchimul tiroidian şi chiar unele metastaze gangliionare sau la distanţă în formele evoluate, fără să aibe totuşi o valoare de infirmare a diagnosticului în cazurile în care lipsesc aceste modificări.

Echografia şi arteriografia tiroidiană selectivă pot aduce uneori în sprijinul diagnosticului unele informaţii, care se precizează numai prin examenul biopsic extemporaneu, practicat atunci cînd se preconizează necesitatea efectuării intervenţiei chirurgicale.

Tratamentul bolii este chirurgical, efectuîndu-se hemi sau tiroidectomia totală, cu extinderea exerezei şi în teritoriile din vecinătate, îndeosebi asupra ganglionilor, uni sau bilateral, în raport cu extinderea proceselor canceroase.

Administrarea extraselor tiroidiene, după intervenţia chirurgicală, devine obligatorie, iar în formele diferenţiate cu metastaze depistate după cîteva săptămîni de la operaţie prin examene cu izotopi, asocierea şi a iodului radioactiv I^{131} în doze terapeutice, mai ales în formele medulare.

Tratamentul formelor inoperabile se poate adresa medicaţiei chimioterapice de tipul *vincristinei*, *adriamicinei* etc., singure sau în asociere, în doze de atac şi apoi de întreţinere, evaluîndu-se periodic şi posibilitatea unor intervenţii chirurgicale.

Evoluţia post-operatorie în multe din cazuri este relativ bună, raportîndu-se supravieţuiri şi după 25 de ani.

Patologia paratiroidelor

Paratiroidele deţin un rol important în homeostazia calciului din organism.

Situate în contact posterior la nivelul polilor superiori şi inferiori ai lobilor tiroidei, sînt obişnuit în număr de patru şi de dimensiuni foarte mici la copil, ajungînd abia de cîţiva milimetri şi cîteva zeci de grame fiecare, la vîrsta adultă.

Structura parenchimului lor glandular este formată din trei tipuri de celule epiteliale, unele din ele, cum sînt celulele principale, bogate în glicogen, şi cele clare, reprezentînd se pare locul de sinteză a parathormonului (PTH).

Parathormonul, format dintr-un lanţ polipeptidic cu 84 acizi aminaţi şi numeroase fragmente de aminoacizi, intervine ca un factor principal în homeostazia calciului din organism pentru a-i menţine în limite constant normale concentraţia lui ionică din circulaţie. Rolul său hipercalcemiant îl realizează prin controlul ce-l exercită asupra absorbţiei calcice intestinale, favorizînd aceste procese, asupra excreţiei lui, împiedicînd excesul de pierderi şi asupra metabolismului însăşi al calciului de la nivelul sistemului osos, al altor organe sau ţesuturi cu transport activ de calciu, prin mobilizarea lui de la aceste nivele în circulaţie, în vederea păstrării valorilor sale serice în limite constant normale.

Efectele parathormonului nu se exercită se pare în mod direct, ci probabil, aşa cum se subliniază de unii autori, prin acţiunea sa reglatoare petrecută asupra sintezei hepatice

Scanned with OKEN Scanner

și renale a 1,25-Dihidroxycolecalciferolului. De altfel, acțiunea parathormonului la nivelul mucoasei intestinale este dependentă direct prezenței vitaminei D, prin intermediul căreia este sintetizată proteina specifică de transport a calciului ionizat, după cum la nivelul rinichilor el intervine prin două acțiuni bine distincte, crescînd excreția urinară a fosfaților cu ajutorul unor mecanisme legate de activitatea AMP-ului ciclic și reducînd excreția calciului, creșterea capacității de reabsorbție tubulară a calciului însoțindu-se și de creșterea reabsorbției magneziului, pe cînd reducerea reabsorbției fosforului se răsfrînge și asupra Na și K.

La nivelul țesutului osos efectele sale se produc probabil pentru mobilizarea rapidă a calciului prin intermediul activator al AMP-ului ciclic, respectiv al adenileiclazei, exercitînd totodată se pare cu ajutorul altor mecanisme enzimatice și o activare lentă celulară asupra depunerii și reabsorbției lui osoase.

Activitatea parathormonului este astfel strîns legată de cea a vitaminei D, activarea vitaminei D, respectiv transformarea ei în metaboliți sub forma de 1,25-Dihidroxycolecalciferol fiind în același timp dependentă PTH-ului prin controlul pe care îl exercită în procesele ei de hidroxilare de la nivelul rinichiului, după cum sinteza și secreția parathormonului sînt reglate de către ionii de calciu și magneziu.

Activitatea parathormonului este condiționată totodată și de activitatea antagonistă a *calcitoninei* secretată de către celulele parafoliculare C ale tiroidei, a cărei eliberare se află de asemenea sub dependența directă a concentrației plasmatice a ionilor de calciu. Efectele ei fiind hipocalcemice și hipofosfatemice, la nivelul țesutului osos, calcitonina se va opune parathormonului pentru a-i păstra rezervele sale minerale, iar la cel renal va crește *clearance*-ul Ca și Mg, P, Na și K, fără a i se cunoaște încă bine rolul ei în metabolismul mineral.

În esență, efectele parathormonului constau din favorizarea absorbției intestinale a calciului și a reabsorbției lui renale, diminuînd în același timp reabsorbția tubulară a fosforului, iar la nivelul țesutului osos din mobilizarea lui pentru a fi preluat în circulație, pe cînd calcitonina producînd o hipocalcemie, împiedică liza osoasă și diminuă trecerea calciului din țesutul osos în sînge, stimulînd totodată și fixarea lui la nivelul oaselor.

Homeostazia calciului este păstrată de fapt prin intervenția echilibrată a trei factori, respectiv parathormonul, calcitonina și vitamina D, circulația lui în organism subordonîndu-se activității intestinale, rinichilor și a țesutului osos.

În copilărie nevoile de calciu sînt foarte crescute, dat fiind rolul pe care acesta îl deține în structura țesutului osos a cărui creștere și dezvoltare cunoaște un ritm viu, cu atît mai accelerat cu cît vîrsta copilului este mai mică. Este știut că organismul nou-născutului nu conține mai mult de 10 g de calciu substanță, iar la 1 an această cantitate este de 10 ori mai mare, pentru ca să ajungă la vîrsta adultă pînă la 1 000 g, bilanțul lui fiind la copil întotdeauna pozitiv.

Cu cît vîrsta copilului este mai mică, se poate produce cu mai multă ușurință și tulburarea homeostaziei lui, existînd o solicitare permanentă din partea sistemului osos a calciului necesar sintezelor sale față de care parathormonul va trebui să răspundă, pe măsura posibilităților oferite de capacitatea secretorie a paratiroidelor și în opoziție cu calcitonina, printr-o activitate crescută, condiționată și de nevoile neacoperite în vitamină D și carențele exogene de calciu, pentru a păstra în limite constante nivelele serice ale calciului ionic și fosforului. Din această cauză, în cursul copilăriei, îndeosebi în perioadele de creștere intensă, limitele normale ale calcemiei totale sînt între 3,7—7 mEq/l la nou-născut, 5,2—6 mEq/l la sugar, 5—5,7 mEq/l la copiii mai mici și de 4,5—5,7 mEq/l la celelalte vîrste, valorile calciului ionizat fiind la toate vîrstele între 2,1—2,6 mEq/l.

Tulburarea cu mai multă ușurință a homeostaziei calciului la copil, a cărui labilitate este mai marcată cu cît vîrsta lui este mai mică, poate fi determinată de numeroase cauze, dependente disfuncțiilor survenite în activitatea celor trei factori ce participă la păstrarea ei, respectiv parathormonul, calcitonina și vitamina D, înregistrîndu-se cu predominență tendința spre o hipocalcemie, consecutivă în cele mai multe din cazuri carenței în vitamină D.

Scanned with OKEN Scanner

Hipocalcemia la copil poate să apară astfel în diferite circumstanţe, ca urmare a deficitului în parathormon, a excesului secretor de calcitonină, sau a carenţei în vitamină D, după cum ea mai poate fi determinată şi de unele tulburări ale metabolismului magneziului, exprimate de deficitul său din cursul unor sindroame de malabsorbţie sau alte stări patologice, precum şi de către excesul fosforului anorganic întîlnit în cursul unor intoxicaţii, al perioadei iniţiale de tratament al leucemiilor etc.

Deficitul secretor de parathormon recunoaşte drept cauze mai frecvente : anomaliile congenitale ale paratiroidelor, cum sînt aplazia sau hipoplazia lor ; hipoparatiroidismul familial legat de sex, cel idiopatic, autoimun sau congenital ; hipoparatiroidismul pseudoidiopatic ; cel chirurgical ; pseudohipoparatiroidismul determinat de deficitul în generarea AMP-ului ciclic sau prin lipsa lui de răspuns ; sau unele disfuncţii tranzitorii din perioada neonatală.

Hipocalcemia consecutivă excesului secretor în calcitonină poate fi întîlnită în cursul carcinomului medular tiroidian.

Deficitul în vitamina D, întîlnit cel mai ades la copiii de vîrstă mică, apare drept consecinţa cea mai frecventă a aportului ei alimentar insuficient, după cum el mai poate fi datorat şi altor numeroase cauze, posibile la toate vîrstele, cum ar fi : expunerea insuficientă la soare ; unele sindroame de malabsorbţie din cursul unor boli hepatobiliare însoţite de deficite secretorii în săruri biliare, sau al unor stări patologice vinovate de angajarea unor deficite în sinteza proteinei specifice de transport al calciului ; unele boli hepatorenale dobîndite sau înăscute, care angajează tulburări severe privind activarea vitaminei D ; precum şi unele medicamente administrate de durată, ca fenobarbitalul sau difenilhidantoina.

Hipercalcemia, mai rar întîlnită, poate surveni ca o manifestare caracteristică a hiperparatiroidismului primar consecutiv unui adenom sau a unei hiperplazii idiopatice a paratiroidelor, cînd calcemia totală poate să ajungă şi pînă la 20 mg/100 ml, după cum mai poate să apară în cursul intoxicaţiilor cu vitamina D, al hipervitaminozelor A, al sarcoidozei, al imobilizărilor de durată pentru diferite afecţiuni, cînd se angajează o disfuncţie renală, al evoluţiei unor leucemii sau al tireotoxicozei, în cursul hipercalcemiilor benigne familiale, sau al celor idiopatice, al feocromocitomului congenital secundar unui hiperparatiroidism, al sindromului de hipercalcemie cu necroză lipidică a ţesutului subcutanat întîlnit la nou-născut, uneori în cursul pneumocistozei, al metastazelor canceroase ale ţesutului osos, sau după tratamente de durată cu unele diuretice de tipul tiazidei.

Aşa cum se întîmplă în toate bolile endocrine şi *patologia paratiroidelor recunoaşte două tipuri de manifestări* determinate fie de excesul lor secretor *îmbrăcînd forma clinico-biologică de hiperparatiroidism, fie* de către deficitul lor secretor cunoscut sub denumirea de *hipoparatiroidism* cu menţiunea necesar de a fi subliniată că precizarea lor diagnostică impune multă rigurozitate date fiind interferenţele pe care le deţin şi ceilalţi factori ce pot interveni în tulburarea homeostaziei calciului şi de care depinde păstrarea ei.

Manifestările clinice ale hipo sau hiperparatiroidismului sînt legate în principal de gravitatea şi durata tulburărilor exercitate asupra metabolismului fosfocalcic, care se răsfrîng nemijlocit asupra activităţii neuromusculare, sistemului osos, a aparatului renal sau digestiv, antrenînd uneori şi alte tulburări metabolice, manifestări ce pot îmbrăca fie un caracter evolutiv acut, fie cronic.

Din acest punct de vedere, pentru precizarea diagnosticului lor, investigaţiile necesare sînt îndreptate într-o primă etapă dozării calciului total şi liber, precum şi a fosforului sanguin şi urinar, a fosfatazelor alcaline şi eventual a hidroxiprolinei urinare, stabilindu-se la nevoie bilanţul calcic prin probe curente sau cu ajutorul izotopilor radioactivi de calciu, precum şi *clearance*-ul fosforului.

Determinarea prin metode radioimunologice a nivelelor plasmatice ale PTH-ului, testele dinamice executate după diferite tehnici, ca şi cercetarea rezervelor de parathormoni prin agenţi chelatori îşi aduc o contribuţie însemnată în precizarea disfuncţiilor

Scanned with OKEN Scanner

paratiroidiene, deşi efectuarea lor întîmpină destule dificultăţi.

Cercetarea excitabilităţii neuromusculare, prin examene mecanice şi electrice, sau a modificărilor osoase prin examene radiologice, se constituie de asemenea ca mijloace importante de investigare a acestor tulburări.

HIPERPARATIROIDISMUL

Hiperparatiroidismul, cunoscut şi sub denumirea de hiperparatiroidie, reprezintă acel tip de disfuncţie secretorie paratiroidiană în care producerea parathormonului este excesivă.

În raport cu natura lui, hiperparatiroidismul poate fi: *primar*, recunoscînd la originea lui o adenomatoză familială şi ereditară pluriglandulară sau adenomul simplu paratiroidian, hiperplazia familială a paratiroidelor sau hiperplazia lor primară a sugarului; *secundar*, reacţional, ca un răspuns compensator din cursul unor anomalii severe ale metabolismului fosfocalcic de alte cauze; sau *terţiar*, consecutiv hiperplaziilor reacţionale secundare marcate şi transformate în forme autonome, forme extrem de rar întîlnite.

Dacă formele primare şi terţiare evoluate se însoţesc constant de o calcemie crescută în limite mai mult sau mai puţin marcate, formele secundare, apărînd în cursul unor hipocalcemii extraparatiroidiene, vor prezenta cel mai ades o hipocalcemie şi rareori o normocalcemie.

Ca manifestări generale pot fi întîlnite astenia, oboseala şi întîrzierea dezvoltării somatice, iar din partea aparatului digestiv, anorexia, greţurile, vărsăturile, durerile abdominale, meteorismul, constipaţia şi adeseori un ulcer peptic, simptomatologia neuropsihică constînd din cefalee, somnolenţă, hipotonie musculară, uneori convulsii, mai ales în puseele hipercalcemice grave, hipo şi areflexie tendinoasă, unele tulburări de comportament, precum şi întîrzierea dezvoltării neuropsihice.

Manifestările întîlnite din partea aparatului reno-urinar sînt frecvente, relevînd uneori simptomatologia unui sindrom poliuropolidipsic pitresino-rezistent capabil să determine un sindrom grav de deshidratare şi/sau a unei litiaze reno-urinare, sau a unei insuficienţe renale.

Adesori, în absenţa chiar a unor manifestări renale, mai poate fi întîlnită şi o hipertensiune arterială persistentă, cu bradicardie şi modificări ale traseelor EKG, constînd din scurtarea intervalului QT şi aplatizarea undei T.

Manifestările osoase sînt predominate de simptomatologia caracteristică osteitei fibroase, uşor de recunoscut radiologic, consecutivă perturbărilor circulaţiei calciului şi a metabolismului său la nivelul ţesutului osos. Din punct de vedere clinic simptomatologia întîlnită constă din prezenţa durerilor osoase spontane, uneori paroxistice, a unor tumefacţii dureroase osoase, sau a unor fracturi spontane, cărora li se alătură şi unele manifestări articulare ca tumefacţia lor dureroasă şi limitarea mişcărilor.

Semnele radiologice ale osteitei fibroase paratiroidiene sînt reprezentate de demineralizarea difuză a oaselor, rezorbţia subperiostală a corticalei lor, îngustarea laminei densa şi apariţia unor chisturi fibroase subperiostale şi a unor zone localizate de osteoscleroză. Mai pot fi întîlnite unele calcificări metastatice la nivelul articulaţiilor sau ligamentelor tendinoase, după cum aceste calcificări pot afecta rinichii, vasele şi ochii.

Hiperparatiroidismul primar, sau *primitiv*. Întîlnit extrem de rar la copil, poate să apară uneori ca o boală familială, fie în cazul unei adenomatoze pluriglandulare sau al unui adenom simplu, fie a unei hiperplazii familiale sau primitive a paratiroidelor, cauza cea mai frecventă fiind adenomul paratiroidian.

Formele familiale, de asemenea foarte rare, recunosc o origine genetică cu mod de transmitere autozomal dominant, prezentînd un grad mare de penetranţă dar cu o expresivitate variabilă, de la forme asimptomatice sau cele manifeste cu predominenţa frecventă a unui ulcer peptic, pînă la formele foarte severe şi cu debut precoce, sau cele din cursul adenomatozei pluriglandulare în cadrul cărora, alături de afectarea activităţii paratiroidelor, sînt tulburate şi func-

Scanned with OKEN Scanner

ţiile secretorii ale tiroidei, hipofizei, corticosuprarenalelor şi pancreasului.

Manifestările clinice ale hipertiroidismului-sînt condiţionate de intensitatea disfuncţii ilor secretorii ale parathormonului, răsfrînte asupra homeostaziei calcice şi a activităţii sistemului nervos, a aparatului digestiv şi renal, precum şi a sistemului osteo-articular.

În cele mai multe din cazuri debutul aparent al bolii este recunoscut în perioada şcolară, existînd şi cazuri ale căror prime manifestări pot apărea de la naştere sau din perioada de sugar. Sînt descrise de altfel şi unele forme fetale întîlnite la o categorie de copii născuţi din mame cu hipoparatiroidism incorect tratat.

Formele cu debut din perioada de sugar sînt foarte grave prin evoluţia lor rapidă spre moarte, fiind de obicei determinate de hiperplazia primară a paratiroidelor, ca o expresie a unei eredopatii transmise probabil autozomal recesiv.

În formele cu debut tardiv, evoluţia bolii este insidioasă şi progresivă, simptomatologia întîlnită fiind aceeaşi pentru toate vîrstele.

Diagnosticul bolii se precizează cu ajutorul investigaţiilor biologice care vor evidenţia pe de o parte tulburările survenite în metabolismul fosfo-calcic, iar pe de altă parte originea lor paratiroidiană. Calcemia va depăşi limitele sale normale în aproape toate cazurile, ajungînd uneori la valori relativ mari, concomitent cu creşterea citremiei şi scăderea magneziemiei şi fosforemiei, care poate ajunge sub 30 mg $^{0}/_{00}$ şi creşterea fosfaturiei, a hidroxiprolinei urinare, a citruriei, calciuriei, precum şi a fosfatazelor alcaline, dozări ce trebuiesc repetate, cel puţin pentru Ca şi P din sînge şi urină, de cîteva ori, chiar şi în cursul aceleiaşi zile, creşterea fosforemiei reprezentînd un bun indicator al instalării unei insuficienţe renale.

Testul de supresie cu cortizon, care obişnuit reduce hipercalcemia prin alte cauze, ca şi regimul sărac în calciu nu vor provoca o scădere a nivelelor sale serice, după cum nici proba de încărcare calcică nu va determina un răspuns favorabil fosfaturic, probă de altfel destul de riscantă la copil.

O explorare mai dificil de aplicat în practică la copil o constituie determinarea bilanţului dinamic al calciului cu izotopi radioactivi, care va evidenţia o accelerare a absorbţiei lui intestinale şi scăderea calciului endogen fecal.

Determinările nivelelor serice ale parathormonului prin metode radioimunologice şi a excreţiei urinare a AMP-ului 3'5'-ciclic, în raport cu eliminarea urinară a creatininei, au valoare deosebită pentru diagnosticul hiperparatiroidismului primar, dovedită prin creşterea valorilor lor peste limitele normale.

Evoluţia spontană a hiperparatiroidismului îmbracă un caracter de mare gravitate dacă nu se intervine chirurgical pentru îndepărtarea adenomului sau pentru reducerea hiperplaziei, fiind foarte rapidă în formele cu debut precoce şi mai lentă, dar progresivă, prin pusee severe de hipercalcemie, în cele tardive.

Tratamentul ei este astfel chirurgical, existînd şi riscul post-operator al instalării unei hipoparatiroidii.

Hiperparatiroidiile secundare. În cele mai multe situaţii ele apar ca un fenomen compensator, reacţional, în cursul hipocalcemiilor severe determinate de numeroase alte cauze, cînd paratiroidele suprasolicitate în timp devin hipersecretante, putîndu-se chiar hiperplazia sau să dezvolte şi un adenom.

Ele apar cel mai frecvent în cursul sindroamelor cronice de malabsorbţie sau al insuficienţei renale cronice, putîndu-se întîlni şi în cursul rahitismului carenţial.

Manifestările lor clinice sînt asemănătoare formelor primare, intricîndu-se cu simptomele caracteristice bolilor de bază, ca de altfel şi imaginile radiologice ale oaselor, care vor evidenţia, pe lîngă semnele proprii unui rahitism, şi aspectele particulare ale proceselor de fibroză amintite.

Calcemia adeseori este scăzută sau normală, iar fosforemia crescută, pe cînd fosfatazele alcaline sînt constant crescute, apariţia hipercalcemiei fiind un prim semn important de constituire a hiperparatiroidiilor terţiare autonome.

Scanned with OKEN Scanner

Celelalte investigații biologice, mai ales determinările plasmatice ale PTH-ului, vor evidenția aceleași modificări întîlnite în cursul formelor primare, devenind din ce în ce mai convingătoare cînd s-a constituit hiperparatiroidismul autonom.

Tratamentul formelor secundare se adresează în primul rînd combaterii factorilor determinanți și administrarea vitaminei D în doze de 10 000—40 000 u pe zi.

Hiperparatiroidismul terțiar. Continuă astfel evoluția unui hiperparatiroidism secundar în cadrul căruia hiperplazia paratiroidelor a devenit evidentă, îmbrăcînd un caracter difuz sau adenomatos, iar manifestările clinice și biologice ale acestui hiperparatiroidism au preluat cursul evolutiv al unei afecțiuni autonome.

La originea lui se recunosc aceleași cauze comune formelor secundare, situîndu-se pe primul plan insuficiența renală cronică globală sau tubulară, cu deosebire după intervențiile de transplant.

Manifestările clinice, ca și modificările biologice întîlnite, sînt asemănătoare hipertiroidismului primar, apărînd insidios dar progresiv, pe fondul simptomatologiei afecțiunilor determinante, după o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp, particulară stadiului evolutiv de hipertiroidism secundar, cînd încă nu s-a instalat hipercalcemia. Astfel, hipertiroidismul terțiar apare ca o entitate autonomă clinico-biologică și morfologică, reacțională, consecutivă unor cauze cunoscute, spre deosebire de hipertiroidismul secundar, care, cunoscînd o aceeași origine, se limitează numai ca un răspuns funcțional, stadiu în care disfuncțiile paratiroidiene pot fi stăpînite combătînd hipocalcemia.

Tratamentul hiperparatiroidismului terțiar este chirurgical. Se va recurge la practicarea paratiroidectomiei subtotale, după ce în prealabil a fost precizat diagnosticul lui, s-au asigurat măsurile necesare combaterii factorilor determinanți și s-au acoperit nevoile în vitamină D, existînd riscul postoperator al determinării unui hipoparatiroidism.

HIPOPARATIROIDISMUL

Hipoparatiroidismul mai este cunoscut și sub denumirea de hipoparatiroidie, sau de tetanie de origine paratiroidiană. El se confruntă cu acea patologie în cadrul căreia manifestările întîlnite corespund deficitului secretor în parathormon.

În raport cu cauzele lui determinante, *hipoparatiroidismul poate avea un caracter tranzitor sau permanent* și să apară de la naștere, în perioada de sugar, sau mai tîrziu, după cum el poate fi consecința unor factori dobîndiți sau datorită unor cauze înăscute, descriindu-se și unele forme idiopatice care pot avea de fapt o origine imunologică.

În aceste forme, toți acești factori, angajînd tulburări însemnate în activitatea paratiroidelor, sînt răspunzători de deficitele secretorii ale parathormonului.

Manifestările hipoparatiroidismului mai pot fi întîlnite și în afara acestor deficite secretorii, așa cum se întîmplă în *pseudohipoparatiroidismul* de *tip I* sau *II*, în cadrul cărora elaborarea parathormonului se desfășoară în condiții normale sau chiar mai crescute, dar manifestările respective se datorează lipsei răspunsului periferic din partea rinichilor și țesutului osos mai ales, determinat fie de deficitul de generare a AMP-ului ciclic, fie de un defect de receptare a AMP-ului ciclic la stimul parathormonului.

Există și unele forme de hipoparatiroidism, denumite pseudoidiopatice, datorate unor defecte secretorii de parathormon ineficace.

Insuficiența în parathormon, expresie a deficitului lui secretor sau a unor defecte legate de lipsa unui răspuns periferic, angajează tulburări grave asupra metabolismului fosfocalcic și a homeostaziei calciului, prin reducerea semnificativă a absorbției lui intestinale și a mobilizării sale de la nivelul țesutului osos, care se evidențiază din punct de vedere biologic printr-o hipocalcemie mai mult sau mai puțin severă, manifestată în principal sub forma unei tetanii latente sau manifeste, în funcție de nivelele serice scăzute ale calciului ionizat și modificările raportului dintre Ca și P.

Hipocalcemia, al cărei prag se situează obișnuit sub 7,5—8 mg %, se însoțește și de o hipocalciurie, precum și de scăderea

Scanned with OKEN Scanner

constantă a *clearance*-ului fosforului, recunoscută biologic prin nivelele crescute ale fosforemiei şi cele scăzute ale fosfaturiei, valorile fosfatazelor alcaline păstrîndu-se în general în limite normale.

În condiţiile unui deficit secretor al parathormonului, nivelele sale plasmatice, determinate prin metode radioimunologice, vor fi întotdeauna scăzute, spre deosebire de pseudohipoparatiroidism unde acestea se menţin în limite normale, sau pot fi crescute, mai ales în formele cu hipocalcemie marcată, pe cînd nivelele urinare ale AMP rămîn tot scăzute la testul de provocare cu PTH, criterii importante pentru diferenţierea lor, alături de unele din manifestările clinice caracteristice ale pseudohipoparatiroidismului.

Manifestările clinice ale hipoparatiroidismului, aşa cum s-a arătat, sînt dominate de hiperreactivitatea neuromusculară pe care o angajează hipocalcemia, crizele severe hipocalcemice evidenţiindu-se prin convulsii tonico-clonice sau alte semne ale tetaniei manifeste cunoscute sub forma spasmului carpopedal, a laringospasmului, a spasmului glotic, a mîinii de mamoş, a contracţiei buzelor în „bot de crap" şi a bronhospasmului cu polipnee, sau cel digestiv cu vărsături, caracteristice nou-născutului.

În condiţiile unei hipocalcemii moderate şi în perioadele dintre crizele paroxistice, hiperexcitabilitatea neuromusculară poate fi evidenţiată numai cu ajutorul unor excitaţii mecanice sau electrice, folosind în acest scop tehnicile şi metodele practicate la sugar pentru diagnosticul spasmofiliei din cursul rahitismului carenţial (vezi vol. II, pag. 60—61).

Ca în toate tetaniile de cauze diferite, hiperexcitabilitatea electrică poate fi pusă în evidenţă şi prin modificările caracteristice ale EEG şi EKG, sau cu ajutorul reflexogramei.

Din acest punct de vedere, datorită hipocalcemiei constant întîlnite şi a manifestărilor ei predominate de simptomatologia caracteristică a spasmofiliei sau a tetaniei manifeste, hipoparatiroidismul trebuie diferenţiat de toate celelalte hipocalcemii de altă cauză decît prin insuficienţă în parathormon, în primul rînd de tetania rahitică prin deficit exogen de vitamină D, în perioada de sugar, iar apoi de deficitele în vitamină D prin defecte de absorbţie sau metabolizarea ei, precum şi de deficitele în magneziu prin cauze înăscute sau dobîndite.

Alte manifestări întîlnite în cursul insuficienţei în parathormon vor fi amintite odată cu descrierea unor forme de hipoparatiroidism şi a pseudohipoparatiroidismului.

Hipoparatiroidismul, deşi este rar întîlnit la copil, recunoaşte totuşi o origine destul de variată.

Dacă la adult el apare cel mai ades după intervenţiile chirurgicale pe tiroidă sau paratiroide, îndeosebi după ablaţia lor totală, aceste situaţii sînt mult mai rare la copil, îmbrăcînd de cele mai multe ori un caracter tranzitor ce poate fi prevenit şi combătut prin calciterapie şi vitamina D, cu administrarea lor de durată în formele necompensate sau cu evoluţie cronică.

Cele mai frecvente forme, cu evoluţie cronică şi cu debut cel mai ades tardiv, întîlnite în cursul copilăriei, sînt cele idiopatice, unele dintre ele fiind numai aparent primare, în etiologia lor putîndu-se incrimina unele accidente hemoragice la naştere sau alte defecte minore congenitale ale paratiroidelor, precum şi rolul eventual al unor factori imunologici.

Dintre cauzele importante ale hipoparatiroidismului cu evoluţie cronică şi debut precoce sau tardiv fac parte şi aplazia sau hipoplazia paratiroidelor, anomalii ce pot fi izolate sau asociate şi cu alte malformaţii congenitale sau aberaţii cromozomiale, apărînd ca boli familiale sau sporadice.

În cadrul formelor familiale cu anomalie izolată a paratiroidelor este descrisă *hipoparatiroidia familială cronică*, sau *boala Peden*, o eredopatie autozomală recesivă legată de sex, care se însoţeşte de absenţa genetică a paratiroidelor.

Printre formele de hipoparatiroidism, determinat de aplazia sau hipoplazia congenitală a paratiroidelor, asociate cu alte anomalii congenitale sau aberaţii cromozomiale, sînt cunoscute sindromul DiGeorge şi formele asociate cu cromozomul 18 în inel.

Sindromul DiGeorge, sau Lobdell-DiGeorge, este o embriopatie în cadrul căreia este afectată dezvoltarea arcurilor 3 şi 4 brahiale. Este angajată astfel constituirea

Scanned with OKEN Scanner

unor anomalii ce constau din absența paratiroidelor și a timusului, însoțite adeseori de unele malformații cardiace și ale vaselor mari, iar uneori și de unele anomalii ale feței și maxilarelor, formele severe debutînd din perioada neonatală.

Se mai descrie ca o formă familială, probabil de origine imunologică cu debut obișnuit tardiv, și *un sindrom format din triada hipoparatiroidism, insuficiență suprarenaliană* și *moniliază*, al cărui debut este anunțat de moniliaza cutanată și a mucoaselor, greu stăpînită, urmată în timp de apariția manifestărilor hipoparatiroidismului și apoi de simptomatologia caracteristică bolii Addison.

În perioada de nou-născut și sugar mic, hipoparatiroidismul îmbracă adeseori un caracter tranzitor, putînd fi consecința a numeroase cauze intercurente, capabile să tulbure homeostazia calciului și să determine o hipocalcemie pe care secreția insuficientă în PTH, caracteristică acestor vîrste, nu o poate compensa, înscriindu-se printre aceste cauze la nou-născut și hiperparatiroidismul sau diabetul matern.

Pseudohipoparatiroidismul, manifestîndu-se clinic asemănător hipoparatiroidismului, recunoaște o etiopatogenie diferită, insuficiența în parathormon fiind determinată nu de către deficitul secretor în PTH, ale cărui valori serice sînt normale, ci de către lipsa răspunsului periferic ca urmare a unor defecte de sinteză sau recepție a AMP-ului ciclic.

Hipoparatiroidismul cu debut precoce. Așa cum s-a arătat, el poate surveni ca o manifestare tranzitorie din perioada chiar de nou-născut, sau ca o formă clinică cu evoluție cronică, cu caracter familial sau sporadic, fie sub forma unui hipoparatiroidism familial cronic, cunoscut și sub denumirea de boala Peden, fie a unui sindrom DiGeorge, sau ca o formă asociată unei aberații cromozomiale, întîlnindu-se uneori și unele forme idiopatice cu debut neo-natal, determinate probabil de accidentele hemoragice ale paratiroidelor din cursul suferinței la naștere.

La nou-născut, capacitatea secretorie a paratiroidelor este mai redusă, nivelele PTH-ului din sîngele cordonului ombilical fiind scăzute, în jur de 100 pg/dl după A. M. DiGeorge, deficitul secretor însoțindu-se concomitent de o hipocalcemie caracteristică primelor zile, care este mai accentuată la prematuri, nou-născuții cu suferință la naștere sau cei proveniți din mame diabetice. În această categorie pot fi cuprinși și nou-născuții cu defect înăscut de absorbție a magneziului.

O formă particulară, cu deficit secretor sever dar tranzitor, se înregistrează și printre copiii născuți din mame cu hiperparatiroidism, ușor de pus în evidență, dacă nu este cunoscut, prin dozarea calcemiei și fosfatemiei la mamă.

Insuficiența tranzitorie în parathormon prin imaturitatea funcțională a paratiroidelor durează de obicei cîteva zile, nivelele plasmatice ale PTH-ului dublîndu-se după o săptămînă de la naștere. În unele cazuri acest deficit secretor poate să se continue o perioadă mai lungă de timp, uneori pînă la 8 săptămîni, angajînd o hipocalcemie tranzitorie mai de durată.

În cazurile în care hipocalcemia nu este atît de severă, hipoparatiroidismul poate fi pus în evidență numai prin cercetarea hiperexcitabilității neuromusculare și determinarea valorilor calciului și fosforului în sînge sau urină, manifestările lui clinice apărînd odată cu scăderea marcată a calcemiei, favorizată adeseori de diferite stări patologice intercurente.

Simptomele clinice întîlnite în aceste condiții vor fi dominate de convulsiile tonico-clonice generalizate sau de alte semne mai șterse ale tetaniei manifeste ce constau din clipitul des, țipătul de bibilică, spasmul laringian, cel al glotei sau carpo-pedal, bronhospasmul cu crize de apnee, sau forma digestivă cu vărsături.

Manifestările tetaniei apar de obicei în crize, îmbrăcînd un caracter paroxistic în formele cu hipocalcemie severă, care obligă o atitudine terapeutică de urgență prin administrarea în perfuzie lentă a *gluconatului de Ca* 10%, în doză de 0,4 ml/kg corp și într-o oră, pînă la o doză totală maximă în 24 de ore de 10 ml/kg corp, asociat în cantitate egală cu *ser glucozat* 5%.

În cele mai multe din cazuri ele survin în primele ore de la naștere, coincizînd cu perioada hipocalcemiei precoce tranzitorii a

Scanned with OKEN Scanner

nou-născutului, după cum aceste manifestări mai pot să apară după primele zile, corespunzător hipocalcemiei tranzitorii tardive a nou-născutului.

Manifestările clinice ale formelor cu evoluţie cronică şi cu debut din această etapă, cum este hipoparatiroidia familială congenitală cronică Peden, sînt mai şterse la început şi nu apar din primele zile de la naştere, în favoarea diagnosticului ei un rol important deţinîndu-l informaţiile anamnestice legate de caracterul familial al bolii. Şi sindromul DiGeorge, tot atît de rar întîlnit, poate fi recunoscut prin prezenţa malformaţiilor cardio-vasculare şi faciale ce însoţesc, alături de absenţa timusului, hipoparatiroidismul.

Mai greu pot fi identificate formele idiopatice cu evoluţie tranzitorie dar de durată, sau cronică, recunoscute în timp prin caracterul lor vitamino-D şi calciodependent.

Diagnosticul pozitiv al acestor forme de hipoparatiroidism se precizează cu ajutorul investigaţiilor amintite, impunînd diferenţierea lor de toate acele afecţiuni capabile să determine o hipocalcemie şi să se manifeste prin convulsii.

Tratamentul lor comportă o atitudine imediată cu caracter de urgenţă faţă de crizele convulsivante, după schema amintită mai sus, precum şi o conduită terapeutică de durată adresîndu-se administrării în continuare a *calciului* pe cale orală, 1—2 g pe zi şi apoi 0,25—0,50 g, precum şi a *vitaminei D* în doză de 1 000—5 000 u zilnic, în formele tranzitorii, şi de pînă la 20 000 u în cele cu evoluţie cronică, dacă fosforemia nu este crescută, sub controlul permanent al calciuriei. În formele cu hipomagneziemie, corectarea ei se face prin administrarea i.v. lent sau i.m. a *sulfatului de magneziu* în doză de 10—20 mg/kg corp.

Poate fi folosit şi parathormonul, în doză de 10—20 U.C., administrat din 6 în 6 ore.

O importanţă cuvenită trebuie acordată şi regimului dietetic, înlocuindu-se laptele de vacă sau praf integral din alimentaţia artificială a acestor copii, cu lapte uman sau preparate umanizate.

Hipoparatiroidismul idiopatic. Denumit şi spontan sau primitiv, spre a se deosebi de formele secundare post-operatorii sau cele tranzitorii ale nou-născutului, recunoaşte o origine variată, un debut de cele mai multe ori tardiv, după primul an şi în a doua copilărie, precum şi o evoluţie cronică.

Ca forme etiologice cunoscute sînt descrise: o formă idiopatică izolată, evocînd forma Peden, ca o eredopatie recesivă legată de sex; forma DiGeorge, asociată cu anomaliile de timus şi cardiovasculare amintite; forma asociată cu moniliază şi insuficienţă suprarenaliană; o formă asociată cu manifestări radiologice osoase; o formă sporadică, nefamilială şi fără anomalii asociate, cea mai frecventă formă de fapt.

Manifestările clinice evocatoare ale acestor forme de hipoparatiroidism sînt cele neuromusculare amintite, caracteristice tetaniei manifeste, hiperexcitabilitatea neuromusculară putînd fi pusă în evidenţă în perioadele de latenţă cu ajutorul unor excitanţi electrici sau mecanici, prin semnele cunoscute ale lui Trousseau, Chvostek, Weiss etc. şi modificările survenite asupra electromiogramei, EKG şi EEG, alături de modificările biologice reprezentate de hipocalcemia constant scăzută şi celelalte perturbări enunţate la începutul acestui subcapitol.

În cursul evoluţiei, crizele convulsive se pot repeta la intervale mai mari sau mai mici, putînd fi anticipate sau continuate de crampe musculare, astenie, migrenă, stare depresivă şi mutism brusc. Uneori poate să se dezvolte şi un sindrom de hipertensiune intracraniană.

Printre tulburările neuropsihice posibile mai sînt citate şi unele tulburări de tip extrapiramidal, precum şi unele manifestări psihice constînd din iritabilitate, anxietate şi întîrzierea dezvoltării psiho-intelectuale.

Adeseori, în cursul evoluţiei bolii pot surveni unele manifestări patologice şi din partea altor organe sau aparate, cum sînt: cele *digestive* sub forma unei diarei trenante cu sau fără steatoree şi malabsorbţie a vitaminei B_{12}, sau/şi întîrzierea apariţiei erupţiei dentare, însoţită şi de unele anomalii ale dinţilor; *modificările tegumentelor şi mucoaselor*, interesînd ţesutul ectodermic prin leziuni trofice; *din partea aparatului cardiac*, prin cardiomegalia cu sau fără insuficienţă cardiacă, întîlnită în unele cazuri; *manifestările oculare; manifestările osoase*, eviden-

Scanned with OKEN Scanner

ţiate prin examen radiologic, ce constau din îngroşarea periostală, sau corticală şi bandele metafizare; *calcificările cerebrale* frecvent întîlnite; precum şi *întîrzierea dezvoltării somatice.*

În evoluţia formelor netratate riscul cel mai mare îl deţin stările de rău convulsiv, formele cele mai severe fiind cele cu debut precoce sau cele însoţite şi de alte anomalii congenitale, cum este sindromul DiGeorge.

Pentru precizarea diagnosticului acestor forme se va recurge la efectuarea investigaţiilor biologice amintite, evidenţiindu-se pe de o parte tulburările survenite în homeostazia fosfocalcică, iar pe de altă parte deficitul secretor în PTH, obligînd totodată excluderea tuturor hipocalcemiilor de altă natură, precum şi pseudohipoparatiroidismul.

Tratamentul lor este asemănător formelor cu evoluţie cronică cu debut precoce, adresîndu-se, în stările cu convulsii, combaterii imediate a hipocalcemiei grave, prin administrarea de *calciu gluconic* i.v. în doze mari, căruia să i se asocieze apoi *vitamina D* sau *parathormonul*, iar în timp, corectării hipocalcemiei şi a fosfatemiei prin cure de calciu, în doză de 1—1,5 pînă la 2 g pe zi de calciu gluconic, vitamină D, 1 000—5 000 u pe zi şi eventual de magneziu, sub formă de carbonat, sub controlul calciuriei. Cu mai bune efecte pot fi folosiţi şi metaboliţii activi ai vitaminei D. Atenţie însă la riscul hipervitaminozei D.

Sînt necesare şi unele măsuri igieno-dietetice, constînd din evitarea şi reducerea alimentelor bogate în fosfor şi administrarea eventuală a gelurilor cu oxid de aluminiu pentru scăderea absorbţiei lui intestinale.

Pseudohipoparatiroidismul. Denumit şi *osteodistrofia* sau poliosteocondrodistrofia ereditară *Albrigt*, după numele celui ce l-a descris ca entitate clinică, pseudohipoparatiroidismul este o afecţiune familială, o eredopatie autozomală recesivă sau dominantă, legată probabil de cromozomul X, sau cu alt mod de transmitere dar cu o penetraţie variabilă, întîlnindu-se cu o anumită predominenţă la fete, precum şi sub diferite forme de manifestare, cu sau fără hipocalcemie, descriindu-se din acest punct de vedere două tipuri clinice, forma fără hipocalcemie denumindu-se şi pseudo-pseudohipoparatiroidism, cu sau fără întîrziere mintală sau calcificări subcutanate.

Din punct de vedere patogenic, în pseudohipoparatiroidism este vorba de o insuficienţă a activităţii parathormonului, legată nu de un deficit al secreţiei lui ci de o tulburare a sensibilităţii receptorilor periferici de la nivelul mai ales al rinichilor şi ţesutului osos faţă de acest hormon ca urmare fie a unor deficite în sinteza AMP-ului ciclic, fie a unor defecte de recepţie ale acestui ciclu la acţiunea PTH-ului.

Din această cauză, contrar celor întîlnite în cursul hipoparatiroidismului, activitatea secretorie a paratiroidelor se desfăşoară în condiţii normale şi uneori în exces, însoţindu-se adeseori şi de hiperplazia acestor glande, deşi manifestările clinice sînt asemănătoare, caracteristice de fapt unui hipoparatiroidism cronic.

Astfel, nivelele plasmatice ale PTH vor fi în limite normale sau crescute în ambele tipuri de pseudohipoparatiroidism, pe cînd în tipul I excreţia urinară de AMP 3′5′-ciclic va rămîne scăzută şi după proba cu parathormon bovin, însoţindu-se şi de o hipocalcemie cu hiperfosforemie şi hipofosfatemie, după cum în tipul II excreţia urinară a ciclului AMP 3′5′ este normală şi va creşte după administrarea de parathormon bovin, iar calcemia şi fosforemia se vor păstra în limite normale, fiind însă prezente manifestări clinice caracteristice hipoparatiroidismului.

Aceste investigaţii sînt de fapt şi cele mai utile mijloace de evidenţiere a bolii şi de diferenţiere a ei de hipoparatiroidismul cronic.

Manifestările bolii cunosc un debut precoce, din prima perioadă a copilăriei, fiind asemănătoare hipoparatiroidismului cronic, cărora uneori li se pot asocia şi manifestările altor anomalii endocrine cum ar fi diabetul zaharat, diabetul insipid şi deficitul în TSH, sau chiar un sindrom Turner.

Pot fi întîlnite toate semnele unui hipoparatiroidism, de la manifestările neuropsihice descrise, pînă la cele ale sistemului osos, tegumentelor şi mucoaselor, sau oculare, înregistrîndu-se la mulţi dintre copii

Scanned with OKEN Scanner

şi numeroase calcificări subcutanate, musculare sau intracraniene.

Acestei simptomatologii i se alătură, în cursul evoluţiei, şi unele tulburări importante de ordin morfologic, afectînd dezvoltarea somato-psihică şi a ţesutului osos. Este vorba de angajarea unei întîrzieri a dezvoltării somatice pe lîngă întîrzierea mintală, a asocierii uneori a unei obezităţi cu faţa rotundă şi trăsături grosolane, precum şi scurtarea oaselor metatarsiene şi metacarpiene, mai ales ale primului, celui de al patrulea şi al cincelea metacarp, întîlnindu-se în unele cazuri şi o demineralizare osoasă importantă.

În raport cu aceste manifestări întîlnite, diagnosticul diferenţial, mai ales al formelor pseudo-pseudohipoparatiroidiene, impune eliminarea brahidactiliilor familiale, a miozitei osifiante, a condrodistrofiilor deformante, a unui sindrom Turner etc.

Evoluţia bolii este asemănătoare hipoparatiroidismului cronic, fiind de temut în primul rînd crizele convulsive, după cum tratamentul ei de asemenea se adresează aceleiaşi conduite, fără a putea fi influenţate însă tulburările de ordin morfologic privind dismorfismul şi întîrzierea dezvoltării staturale.

Patologia glandelor suprarenale

Glandele suprarenale, situate la polul superior al fiecărui rinichi înspre marginea lor internă, cuprind, în raport cu structura şi activitatea lor secretorie, două sisteme endocrine bine diferenţiate şi anume *sistemul cortical* sau corticosuprarenalian şi *cel medular*, fiecare dintre ele comportîndu-se ca două glande endocrine diferite.

Sistemul corticosuprarenal. La rîndul lui este reprezentat morfologic de trei zone distincte, capabile fiecare să elaboreze o categorie de hormoni, care se diferenţiază structural şi funcţional în mod corespunzător particularităţilor histologice ale fiecărei zone.

Este vorba astfel de : *o zonă glomerulară*, mai subţire, situată periferic şi formată din celule mici, dispuse în grămezi, secretantă de *hormoni mineralocorticoizi*, îndeosebi *aldosteronul ; o zonă fasciculată*, formată din celule mari, cu nuclei sferici aşezaţi în cordoane, situată median, sintetizînd *hormonii glucocorticoizi*, respectiv *cortizolul ;* precum şi *o zonă reticulată*, formată din celule mici dispuse în reţea, situată profund, deţinînd rolul secretant al *precursorilor* şi *hormonilor androgeni*, în mod particular al *dehidroepiandrosteronului*.

Posibilităţile secretorii diferenţiate ale acestor zone sînt condiţionate de echipamentul lor enzimatic diferit, colesterolul fiind substanţa de bază necesară sintezei fiecăruia din hormonii respectivi, după ce a suferit unele transformări în trepte şi a ajuns în stadiul de delta-5-pregnenolon.

În cursul vieţii intrauterine suprarenalele sînt mai mari, depăşind în primele luni rinichii, iar în perioada fetală şi chiar de nou-născut cortexul suprarenalian este format din două componente histologice distincte, adevăratul cortex şi cel fetal, care deţine la naştere pînă la 80% din totalul volumului glandelor suprarenale. Involuţia cortexului fetal începe imediat după naştere, pentru ca dispariţia lui completă să se petreacă abia după vîrsta de 5—6 luni. Din această cauză sintezele şi metabolismul steroid în perioada fetală şi la nou-născut diferă faţă de alte vîrste. Aceste particularităţi ale metabolismului steroid întîlnite în perioada fetală pot explica totodată şi diferitele implicaţii din partea ficatului sau gonadelor întîlnite în cursul unor anomalii înăscute ale suprarenalelor, deoarece ele participă activ în aceste procese metabolice, datorită originii lor celulare primordiale comune.

În raport cu activitatea lor, hormonii corticosuprarenali, factori esenţiali vieţii, pot fi împărţiţi în mai multe categorii, diferenţiate de fapt prin structura şi funcţiile lor de către cele trei zone amintite ale cortexului suprarenal.

Cum fiecare din aceste grupe de hormoni realizează funcţii diferite, bine conturate

Scanned with OKEN Scanner

În variatele procese biologice ale organismului în care intervin şi mecanismele de reglare ale activităţii suprarenalelor sînt mai complexe. Astfel, pe lîngă intervenţia centrilor de la nivelul SNC şi a factorilor responsabili ai axului hipotalamo-hipofizar suprarenalian, este angajată şi participarea altor mecanisme reglatoare, cum este spre exemplu cel al sistemului renină-angiotensină, prin intermediul căruia este reglată în cea mai mare măsură activitatea secretorie a hormonilor mineralocorticoizi.

Hipofiza îşi exercită controlul său asupra activităţii secretorii a suprarenalelor prin intermediul ACTH-ului, îndeosebi asupra sintezei categoriilor de hormoni glucocorticoizi şi androgeni şi într-o mai mică măsură, în condiţii nepatologice, asupra secreţiei mineralocorticoizilor, respectiv a aldosteronului. ACTH-ul deţine totodată un rol important şi de păstrare a troficităţii glandelor suprarenale.

La rîndul lor suprarenalele, prin intermediul mecanismelor conexiunii inverse, în raport de nivelele plasmatice ale hormonilor ei dar mai ales ale cortizolului, controlează activitatea hipofizară, reglînd secreţia CRF-ului, factorul hipotalamic de stimulare a secreţiei ACTH-ului, a cărui activitate secretorie nu mai este influenţată de secreţia normală suprarenaliană în stările de stress.

Activitatea secretorie a corticosuprarenalelor, sub influenţa factorilor hipotalamo-hipofizari, urmează un ritm circadian, exprimat printr-un prag maxim de secreţie în cursul dimineţii şi o secreţie minimă în cursul nopţii, precum şi un ritm episodic ultradian. Din această cauză urmărirea activităţii secretorii a suprarenalelor obligă determinarea nivelelor plasmatice sau urinare ale diferiţilor hormoni suprarenalieni, de multe ori în cursul aceleiaşi zile, sau mai bine prin dozarea lor din urina totală din 24 de ore.

Astfel, după autorii citaţi de P. C. Sizonenco, *nivele plasmatice ale cortizolului şi ale secreţiilor principalilor hormoni corticoizi* sînt următoarele la copil :

Cortizolul plasmatic = 14,5 ± 6,5 μg/100 dl, la orele 8 şi de 8,4 ± 5,6 μg/100 dl la orele 17, cu o creştere de peste 100%, faţă de nivelele iniţiale, după 30 de minute de la administrarea de ACTH ;

Secreţia de cortizol = 12,1 + 2,9 mg/m² în 24 de ore, şi de 46 mg/m² în 24 de ore, din momentul administrării ACTH-ului ;

Secreţia aldosteronului = 0,13 mg/m² şi în 24 de ore în regim normal sodat, cu o creştere medie de 300% în regimul fără sare ;

Secreţia de corticosteron (B) = 2,2 mg/m² în 24 de ore ;

Secreţia de deoxicorticosteron (DOC) = 0,055 mg/m² în 24 de ore ;

Secreţia de 11-deoxicortizol (S) = 0,26 mg/m² în 24 de ore.

De asemenea, după E. K. Smith, citat de acelaşi autor, *valorile normale ale excreţiilor urinare ale diferiţilor hormoni corticosteroizi*, în raport de vîrsta copilului şi în 24 de ore, exprimate în mg sînt următoarele :

	17-cetosteroizi	17-dihidrosteroizi	Pregnanetiol
Sugar			
0—7 zile	2,0—2,5	0,05—0,3	
1 săpt.—3 luni	<0,5	0,1 —0,5	pînă la 0,1
3—12 luni	<0,5	0,1 —0,5	
Copii			
1—3 ani	<2	0,5 —1,0	pînă la 0,1
3—6 ani	1,4±0,7	0,87±0,28	0,06±0,06
7—9 ani	2,1±0,9	1,59±0,66	0,10±0,08
Băieţi			
10—12 ani	3,9±1,1	2,44±0,97	0,13±0,05
13—16 ani	6,5±2,5	3,02±0,95	0,29±0,17
17—20 ani	13,0±4,3	4,89±1,79	1,11±0,67
Fete			
10—12 ani	3,4±1,6	2,25±0,81	0,19±0,67
13—16 ani	6,9±2,5	3,60±0,97	0,45±0,21
17—20 ani	11,1±3,9	4,42±0,39	0,72±0,20

valorile **aldosteronului urinar** în 24 de ore sînt de :
2—16 μg în regimul normal sodat şi între
6—50 μg în cel desodat,

iar ale **steroizilor 17-cetogeni** urinari în mg/24 de ore sînt :

	Băieţi		Fete	
	media	extremele	media	extremele
5 ani	4,1	2,3— 6,6	4,1	2,3— 6,6
10 ani	6,5	3,7—10,5	6,5	3,7—10,5
15 ani	8,9	5,1—14,1	8,4	4,8—13,1
20 ani	11,4	6,3—17,8	10,0	5,5—15,7

După eliberarea lor în circulaţia sanguină, o parte însemnată din hormonii corticosteroizi sînt preluaţi, prin legarea lor, de o proteină, transcortina, găsindu-se sub formă liberă numai o cantitate foarte mică, pentru

Scanned with OKEN Scanner

a fi transferaţi la nivelul ţesuturilor periferice în vederea desfăşurării activităţii lor.

Metabolizarea lor se desfăşoară la nivelul ficatului, fiind eliminaţi apoi prin bilă sau renal, după ce au suferit unele procese de conjugare sau hidrogenare.

Aşa cum s-a arătat, fiecare din grupele hormonale ale cortexului suprarenal, în raport, cu structura lor condiţionată de particularităţile secretorii ale zonelor lor de origine, îşi exercită funcţii bine definite şi diferenţiate în diferitele procese biologice unde prezenţa lor este indispensabilă.

Hormonii mineralocorticoizi, reprezentaţi în principal de către *aldosteron,* îşi exercită acţiunea lor în principal asupra metabolismului apei şi electroliţilor. Ei apar astfel ca hormoni mineraloreglatori, intervenind în reducerea eliminării Na şi a apei din organism şi creşterea eliminării urinare a K.

Aldosteronul deţine în aceste condiţii un rol important în păstrarea homeostaziei hidroelectrolitice, controlînd la nivelul tubului renal distal reabsorbţia ClNa şi respectiv a apei, precum şi eliminarea K. Totodată, el participă şi la păstrarea echilibrului hidroelectrolitic dintre circulaţie, interstiţiu şi celule, prin creşterea permeabilităţii celulare şi a schimburilor de membrană din cadrul pompei sodice, contribuind în condiţiile unei activităţi normale la menţinerea unei bune circulaţii a apei şi electroliţilor în organism şi la păstrarea în limite adecvate a volumului circulant şi a presiunii arteriale.

Secreţiile în exces de aldosteron vor determina o creştere a retenţiei apei şi sodiului în organism, cu creşterea volumului circulant şi a tensiunii arteriale, accentuînd şi fuga ionilor de K din celulă în lichidul extracelular, pe cînd deficitul secretor se va însoţi de o deshidratare accentuată extracelulară mai ales, cu pierderea apei şi electroliţilor pe căi urinare, datorită capacităţii reduse şi necontrolate a reabsorbţiei apei şi ClNa la nivelul tubului renal distal.

În acelaşi timp, excesul de aldosteron, prin hipernatriemia pe care o determină, se poate face vinovat şi de unele accidente grave vasculare hemoragice, pînă la declanşarea unui hematom subdural, precum şi de o astenie gravă datorată fugii ionilor de K din celule, pe cînd deficitul secretor, pe lîngă tulburarea gravă a echilibrului hidroelectrolitic şi a repartiţiei apei, Na şi K dintre compartimentele extracelular şi celular, va angaja o scădere a volumului circulant şi a tensiunii arteriale, cu evoluţie spre colaps şi chiar şoc anhidremic.

Hormonii corticosteroizi intervin şi în unele procese inflamatorii prin activarea proliferării fibroblaştilor şi creşterea permeabilităţii vasculare, putîndu-le astfel agrava în unele condiţii secretorii excesive.

În condiţiile secretorii normale ale aldosteronului şi a unui regim echilibrat, eliberarea lui este reglată în cea mai mare măsură de către sistemul renină-angiotensină, precum şi de către nivelele plasmatice ale Na şi K, angiotensina stimulînd secreţia aldosteronului, iar aldosteronul inhibînd secreţia reninei. Şi la acest nivel mecanismele reglatoare se petrec într-un sistem al conexiunii inverse.

Controlul hipofizar, exercitat prin intermediul ACTH-ului, faţă de secreţia hormonilor mineralocorticoizi, deţine astfel un rol minor, apărînd cu o mai mare evidenţă numai în unele stări patologice, deşi, acest control, totuşi, reprezintă un sistem de bază al reglării activităţii secretorii a suprarenalelor şi faţă de hormonii mineralocorticoizi.

Aldosteronul poate fi dozat în urină prin dublă diluţie de izotopi sau cercetări radioimune, după cum, activitatea lui, ca şi a reninei la nivel plasmatic poate fi urmărită prin determinări radioimunologice.

Hormonii glucocorticoizi cu o structură de tipul 17-ceto, 17-hidroxi, 17-dihidroxisteroid, sau simplă de corticosteroid, sînt reprezentaţi în principal de *cortizolul F.*

Prin acţiunea lor complexă, ei intervin în diferitele procese metabolice ale celor mai multe din ţesuturile şi celulele organismului, exercitînd de fapt influenţe hotărîtoare în desfăşurarea celor mai importante procese metabolice.

În cadrul metabolismului proteic, angajîndu-se ca un receptor intracelular specific proteinelor ce trebuiesc legate cu ajutorul ARN-ului de nucleul celular, hormonii glucocorticoizi intervin nemijlocit în sintezele proteice celulare, determinînd la nivelul ficatului o acţiune anabolizantă asupra metabolismului proteic prin stimularea activităţii

Scanned with OKEN Scanner

unor enzime cu rol asupra acestor procese, după cum față de unele țesuturi cum sînt cel muscular, adipos, cutanat sau limfoid, ei întreține și o acțiune catabolică, accelerînd comsumpția proteică. Astfel, pe lîngă activarea proceselor de sinteză și transport a acizilor nucleici, a aminoacizilor sau a altor proteine, ei acționează și asupra proceselor legate de utilizarea lor, favorizînd proteoliza cu creșterea concomitentă a producției de uree.

O acțiune deosebită și-o exercită și asupra metabolismului glucidic, de unde de fapt le derivă și denumirea de hormoni glucocorticoizi. La nivelul ficatului acești hormoni dețin un rol anabolizant și asupra metabolismului glucidic, accentuînd gliconeogeneza prin intermediul aceloraşi mecanisme de stimulare a activității enzimatice respective. Hormonii glucocorticoizi au capacitatea de a păstra glucoza din circulație, pe seama altor substanțe, inhibînd utilizarea ei de către celulele țesuturilor periferice.

Această acțiune hiperglicemiantă exercitînd-o prin mecanisme de contracarare, antagoniste insulinei, poate induce în situațiile unui exces secretor de ordin patologic, sau consecutiv administrării lor în scop terapeutic, un diabet steroid tranzitor, sau mixt de durată, iar în condițiile unor deficite secretorii, la antrenarea unei hipoglicemii, uneori foarte severă.

Privind metabolismul lipidic, acțiunea hormonilor glucocorticoizi se exercită cu precădere atît asupra sintezei ac. graşi, inhibînd-o, cît și asupra utilizării grăsimilor, favorizînd lipoliza. Unele din mecanismel prin care se realizează aceste efecte constau din contracararea acțiunii altor hormoni cum este insulina, sau potențarea catecolaminelor, ce au rolul deosebit de a elibera celulelor energia necesară proceselor lor metabolice, petrecută mai ales pe seama lipidelor, odată ce hormonii corticoizi intervin și în inhibarea utilizării glucozei. Din acest punct de vedere cortizolul este considerat, alături de ACTH, glucagon și tiroxină, ca un hormon lipolitic, acțiunea lor lipolitică realizîndu-se de fapt prin intermediul ciclului AMP, care deține și rolul de activator al trigliceridolipazei, enzima specifică proceselor de lipoliză permanentă de la nivelul țesutului adipos. Cortizolul are totodată un rol important și în redistribuirea grăsimilor de depozit de la nivelul țesutului adipos, exprimată sugestiv de aspectul clinic pe care îl prezintă adipozitatea excesivă și topografia ei caracteristică din cursul sindromului Cushing.

Printre multiplele acțiuni pe care le exercită hormonii glucocorticoizi și asupra altor procese metabolice, trebuie amintită și cea petrecută asupra metabolismului apei și electroliților, chiar dacă intervenția lor nu este atît de însemnată, datorită îndeosebi folosirii lor pe scară largă în scop terapeutic. Este cunoscută acțiunea lor ușor diuretică, angajînd o creștere a filtrării glomerulare a apei urmată de reducerea reabsorbției ei tubulare, însoțită de creșterea eliminării K, dar și de creșterea reabsorbției Na la nivelul tubului renal.

Hormonii glucocorticoizi își exercită o acțiune însemnată și asupra proceselor metabolice ce au loc la nivelul țesutului osos, inhibînd osteoblastele în activitatea lor de mineralizare a oaselor. Astfel, în cursul exceselor secretorii patologice sau induse terapeutic, aceste tulburări pot fi ușor recunoscute prin examenele radiologice ce pun în evidență imaginile caracteristice ale unei osteoporoze generalizate, concomitentă pierderilor excesive de calciu și fosfor din organism.

Mecanismele prin care intervin acești hormoni în tulburarea proceselor metabolice și modificarea structurii țesutului osos sînt mult mai complexe, obligid corelarea lor cu acțiunea catabolică pe care o determină și la nivelul altor țesuturi cum sînt tegumentele, țesutul celular subcutanat, cel limfoid sau țesutul muscular, față de care au o acțiune atrofiantă remarcabilă în condițiile excesului secretor, așa cum este întîlnită în mod curent în cursul sindromului Cushing. Din acest punct de vedere se subliniază faptul că hormonii glucocorticoizi mai dețin și o proprietate antiproliferativă la nivelul acestor țesuturi, manifestată prin scăderea numărului mitozelor celulare.

Prin prisma acestor efecte, alături și de proprietatea inhibitorie a fibrozei țesutului colagen și de inhibare a acțiunii fibroblastice, ei intervin în reducerea reacțiilor sclerogene.

Scanned with OKEN Scanner

Influenţele lor petrecute asupra vaselor sanguine pot fi apreciate totuşi ca nefavorabile, dacă se ţine seama de procesele de ateromatoză generalizată pe care o pot angaja în condiţiile unor excese secretorii patologice şi în timp, cînd în afara unor riscuri hemoragice şi a hipertrofiei cardiace pe care o poate antrena, participă şi la determinarea şi menţinerea unei hipertensiuni arteriale. Acţiunea lor favorizantă în instalarea unei hipertensiuni arteriale nu se limitează numai la aceste mecanisme patogenice, intervenţia lor fiind mult mai complexă, de ordin hemodinamic, neuroendocrin şi metabolic.

Faţă de activitatea medulară în schimb, ei au capacitatea de a stimula eritropoieza, trombocitopoieza şi limfopoieza, accelerînd totodată şi maturarea granulocitelor cu excepţia eozinofilelor, faţă de care îşi exercită o acţiune de inhibare a producţiei lor

În raport cu activitatea sistemului nervos central, hormonii glucocorticoizi acţionează stimulînd excitabilitatea cerebrală, iar în exces favorizează creşterea frecvenţei convulsiilor, determinînd totodată şi unele reacţii psihice exprimate prin euforie, stări de excitaţie sau confuzionale, uneori negativism şi chiar catatonie.

În cadrul activităţii digestive ei cresc secreţia gastrică, favorizînd apariţia ulcerului şi a perforaţiilor.

Hormonii glucocorticoizi desfăşoară o acţiune antiinflamatorie deosebită, pe de o parte prin activitatea lor antiexudativă legată de inhibiţia vascularizaţiei, a permeabilităţii vasculare şi a fenomenelor congestive, iar pe de altă parte a fenomenelor de difuziune asemănător acţiunii hialuronidazei, precum şi prin efectele lor antihistaminice şi antialergice.

În acelaşi timp ei deţin şi o proprietate imunosupresivă. Astfel, excesul de hormoni glucocorticoizi poate antrena şi o reducere însemnată a capacităţii imunocompetente, de scădere a posibilităţilor de apărare ale organismului, favorizînd şi agravînd în acest mod diferite infecţii virale, bacteriene sau micotice.

Hormonii glucocorticoizi exercită şi o acţiune sexuală, după cum ei acţionează şi asupra activităţii altor glande endocrine, fiind de fapt factorii inhibitori fiziologici specifici ai secreţiei de ACTH.

Dată fiind acţiunea lor atît de complexă, precum şi posibilităţile actuale de producere a numeroşilor derivaţi cortizonici introduşi pe scară largă în uzul terapeutic, cunoaşterea completă a efectelor lor se impune cu o deosebită acuitate pentru a putea fi evitată determinarea unor eventuale accidente severe şi ireversibile.

Hormonii androgeni, denumiţi şi sexoizi, sînt elaboraţi împreună cu precursorii lor la nivelul zonei reticulate, derivînd din delta-5 Pregnolon, la rîndul lui derivat din colesterol, care se constituie drept cap de linie pentru toţi hormonii corticoizi.

Zona reticulată conţine sisteme enzimatice asemănătoare cu testiculii, cum ar fi sistemul enzimatic reprezentat de dehidrogenaza capabilă de dehidrogenarea în C_3, sau cel care să determine hidroxilarea în C_{17}, prin determinarea 17-cetosteroizilor urinari dozîndu-se la băieţi de fapt atît androgeni suprarenali cît şi cei testiculari, care, în condiţii normale, sînt în proporţie de pînă la 70% de origine suprarenală. De aceea, folosirea acestui test pentru a evidenţia activitatea androgenă a suprarenalelor este accesibilă numai la fete.

Testiculii mai conţin şi un alt sistem enzimatic capabil de a transforma steroizii cu C_{21}, respectiv glucocorticoizii, în steroizi în C_{19}, respectiv androgenii.

Hormonii androgeni şi precursorii lor secretaţi de către suprarenale sînt reprezentaţi în principal de către *dehidroepiandrostenedion, androstenedion, estronă, testosteron, estriol* şi *estradiol,* rolul lor principal constînd din participarea, alături de hormonii secretaţi de către gonade, la definirea caracterelor sexuale.

În mod sigur ei sînt responsabili în parte de dezvoltarea la fete a părului axilar şi pubian, după cum în condiţii de boală, în raport cu vîrsta copilului şi a momentului constituirii excesului lor secretor din cursul diferitelor stări patologice ale suprarenalelor, sau după tratamente cu aceşti hormoni, pot determina unele tulburări ale dezvoltării sexuale, grăbind apariţia manifestărilor sexuale primare şi secundare.

Hormonii androgeni intervin şi în unele procese metabolice, cu rol anabolizant, mai ales asupra metabolismului proteic, con-

Scanned with OKEN Scanner

tribuind astfel la buna desfăşurare a proceselor creşterii, datorită acţiunii lor legată de reţinerea azotului, fosforului, sulfaţilor şi potasiului, substanţe necesare sintezelor şi metabolismului celular. În aceste condiţii, hormonii androgeni pot să-şi exercite o acţiune trofică generală, anabolizantă, fiind folosiţi şi în tratamentul unor stări de denutriţie sau de întîrziere în dezvoltarea somatică a copilului, cu precauţia necesară evitării apariţiei manifestărilor precoce ale dezvoltării sexuale.

Asupra metabolismului glucidic acţiunea pe care o determină este sinergică insulinei, favorizînd glicogenogeneza şi depunerea glicogenului la nivelul ficatului.

Şi asupra sistemului nervos central şi a celui vegetativ ei realizează de asemenea o acţiune favorabilă desfăşurării activităţii lor.

Hormonii androgeni corticosuprarenalieni sînt metabolizaţi la nivelul ficatului şi eliminaţi sub formă de 17-cetosteroizi, dozarea lor urinară la fete din recolte pe 24 de ore reprezentînd un valoros indicator de recunoaştere a producţiei lor.

În condiţii normale, urmăriţi tabelele prezentate în paginile anterioare, nivelele urinare ale 17-cetosteroizilor sînt reduse pînă spre pubertate, după care excreţia lor creşte în mod simţitor, stările patologice însoţite de un exces secretor de hormoni androgeni remarcîndu-se şi printr-o creştere semnificativă a eliminării 17-cetosteroizilor.

Explorarea activităţii glandelor suprarenale se poate realiza prin mijloace directe cu ajutorul unor investigaţii, probe funcţionale şi determinări biologice din urină şi sînge, sau indirecte pentru a evidenţia unele eventuale tulburări determinate de suferinţa suprarenaliană asupra altor aparate şi organe, unele din ele fiind de o mare utilitate, aşa cum sînt dozarea glicemiei şi ionogramei plasmatice şi urinare pentru determinarea valorilor Na, Cl, K.

Dintre determinările plasmatice pot fi efectuate prin metode radioimunologice, colorimetrice sau fluorimetrice, dozările cortizolului în cursul ciclului nictemeral, precum şi a aldosteronului în regim normal sodat sau desodat, care aduc, în coroborare cu alte investigaţii, informaţii preţioase privitor la desfăşurarea activităţii secretorii pentru aceşti hormoni.

Dozările steroizilor urinari din recolte pe 24 de ore, sau fragmentate dimineaţa şi seara, pot fi extinse unei game mai largi de determinări.

O primă determinare, urmărindu-se capacitatea secretorie a cortizolului, se adresează 17-hidroxicorticosteroizilor, reprezentanţii esenţiali ai metabolismului său, folosindu-se reacţia Porter-Silber.

În acelaşi scop mai pot fi dozaţi şi metabolizaţii de tipul pregnandiolului şi pregnantriolului, ale căror nivele urinare sînt crescute în unele boli ale suprarenalelor cum ar fi hiperplazia lor congenitală sau carcinomul.

Dozarea 17-cetosteroizilor urinari reprezintă proba esenţială pentru aprecierea activităţii secretorii a hormonilor androgeni corticosuprarenali şi gonadici, urmărirea lor în dinamică cu ajutorul ACTH-ului şi a superprednolului sau prin metoda cromatografiei permiţînd explorarea la fete a funcţiei ovariene şi a corticosuprarenalelor.

Testul de supraîncărcare cu apă, metodă foarte simplă, poate aduce unele date utile în aprecierea globală a activităţii suprarenalelor, chiar dacă există riscul unei intoxicaţii cu apă. Se realizează prin administrarea dimineaţa a unei cantităţi de 20 ml, de apă pentru fiecare kg de greutate corporală, urmărindu-se după 4 ore cantitatea de urină eliminată, care în condiţii normale trebuie să reprezinte 65% din apa ingerată. Dacă volumul de apă excretată este sub 50%, se poate presupune existenţa unei insuficienţe suprarenaliene.

Pentru explorarea funcţiei corticosuprarenale sînt foarte utile testele de stimulare cu ACTH sau Synacten, dar mai ales testul Thorn, iar a funcţiei hipofizare corticotrope, testul cu superprednol şi cel la metopiron, explorarea activităţii axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal realizîndu-se cu ajutorul testului hipoglicemiei induse la insulină şi a celor de stimulare prin vasopresină sau la pirogeni, urmărindu-se concomitent modificările nivelelor plasmatice ale cortizolului şi aldosteronului, precum şi cele urinare ale metaboliţilor hormonilor suprarenalieni. Răspunsurile oferite prin aceste teste vor putea preciza sediul leziu-

Scanned with OKEN Scanner

nilor patologice vinovate de inducerea deficitului secretor al suprarenalelor.

Sistemul medulo-suprarenal. Comportîndu-se printr-o activitate endocrină bine definită, sistemul medulo-suprarenal este considerat ca o glandă endocrină distinctă şi din punct de vedere embriologic şi structural.

El are o origine ectoblastică, derivată din celulele primordiale ale crestei neurale, care migrează în a 7-a săptămînă de viaţă intrauterină la nivelul glandelor suprarenale, diferenţiindu-se apoi, după săptămîna a 10-a, în celule cromafine capabile să sintetizeze şi să depoziteze catecolaminele, respectiv adrenalina, noradrenalina şi dopamina, care se constituie ca un produs intermediar de sinteză al noradrenalinei.

În perioada embrionară din primele săptămîni de viaţă intrauterină, celulele migratoare neurale simpatice primordiale, derivate din crestele neurale, sînt răspîndite în întregul organism, formînd *sistemul endocrin difuz* (SED) şi *sistemul de captare a precursorilor catecolaminelor şi de decarboxilarea lor (APUD)*, ale căror funcţii sînt adaptate activităţilor ţesuturilor unde s-au fixat, integrîndu-se în desfăşurarea proceselor lor metabolice. Astfel şi celulele de tipul feocromocitelor pot fi răspîndite în diferite părţi ale organismului, organizate uneori ca un ţesut medulosuprarenal accesoriu, al cărui mod de manifestare poate fi normal sau patologic. Acest ţesut medulo-suprarenal accesoriu este cel mai ades întîlnit de-a lungul lanţurilor ganglionare simpatice, în organul Zuckerkandl, format din fuzionarea celulelor mature ale ganglionilor simpatici, precum şi la nivelul aortei.

Capacitatea secretorie a ţesutului medulosuprarenal este determinată de către celulele cromafine mature, sinteza catecolaminelor decurgînd din transformarea în trepte sub control enzimatic a tirozinei în DOPA (dihidroxifenilalanina) şi apoi a acesteia în DOPAMINĂ (dihidroxifeniletilalanina), precursoare a noradrenalinei, în noradrenalină şi a acesteia, sub efectul metiltransferazei, în adrenalină.

Depozitarea catecolaminelor, precum şi o parte din recaptarea lor se realizează la nivelul granulaţiilor citoplasmatice ale celulelor cromafile care au proprietatea şi de a le proteja, inactivîndu-le.

Sinteza şi stocarea catecolaminelor de către medulosuprarenale este posibilă încă din cursul perioadei fetale, mai puţin a epinefrinei, care este sintetizată după naştere într-o cantitate proporţional mai mică decît norepinefrina. De fapt raportul dintre epinefrină şi norepinefrină variază cu vîrsta, la copil întîlnindu-se o predominenţă a norepinefrinei cu cît acesta este mai mic.

Catecolaminele sînt secretate în cantităţi mult mai mari decît medulosuprarenalele, în raport cu necesarul lor impus de către procesele metabolice celulare, de toate ţesuturile cu celule cromafine, această capacitate deţinînd-o mai ales terminaţiile simpatice nervoase periferice. Ele sînt secretate şi de către sistemul nervos central ca neurohormoni, a căror activitate se limitează la acest nivel, deoarece nu trec bariera hemocerebrală.

Catecolaminele sînt substanţe cu o configuraţie chimică specifică şi o acţiune simpaticomimetică bine conturată, prin efectele alfa şi beta-adrenergice pe care le determină intervenind în păstrarea tonicităţii vasculare, a arborelui bronşic şi vezicii urinare, a activităţii cardiace, respiratorii, digestive şi a glandelor sudoripare. Efectele lor sînt în raport cu fiecare dintre aceste catecolamine şi cantitatea lor secretată. Prin intermediul receptorilor lor de tip alfa ele angajează, prin efectele pe care le determină în stări patologice, o vasoconstricţie periferică generalizată, precum şi o creştere a tensiunii arteriale sistemice, consecutivă creşterii marcate a rezistenţelor periferice, care se poate însoţi şi de o bradicardie reflexă.

Prin efectele lor beta-adrenergice catecolaminele pot determina o acţiune excitantă asupra activităţii cardiace, iar asupra musculaturii netede a vaselor periferice, bronşiolelor, tubului digestiv, vezicii urinare şi uterului la fete, o inhibiţie a activităţii lor, manifestîndu-se prin vasodilataţie, bronhodilataţie, hipotensiune arterială, transpiraţii, constipaţie, disurie.

Noradrenalina antrenează în mod obişnuit efecte de tip alfa, putînd determina şi răspunsuri beta cînd este secretată în can-

Scanned with OKEN Scanner

tități mari, dar mai puțin activă decît adrenalina.

Efectele predominante ale dopaminei sînt de tip beta, pe cînd adrenalina poate prezenta atît efecte alfa cît și beta.

Catecolaminele dețin unele proprietăți legate și de activitatea metabolică celulară, evidențiabile mai ales în condițiile unor agresiuni imunologice, infecțioase sau toxice, cînd sînt secretate în cantități foarte mari pentru a interveni cu promptitudine în apărarea organismului. Rolul lor este de a elibera repede și în cantități mari energia necesară organismului pentru a putea face față acestor situații, precum și unele substanțe active cum sînt mediatorii chimici de tipul serotoninei, chininelor, histaminei, SRS-ului, acetilcolinei, heparinei, menite de asemenea să intervină în aceste procese de apărare.

Sinergic sau antagonist intervin și unele prostaglandine, față de producția cărora catecolaminele ar deține o anumită influență.

La nivelul celulelor din organism, intervenția lor se realizează prin intermediul AMP 3′—5′ ciclic, eliberîndu-se în circulație glucoza și acizi grași, în cantități mari, cînd au loc și unele schimbări în compoziția ionică a mediului celular și extracelular, pentru a se păstra pe cît posibil un echilibru funcțional față de noile condiții determinate de către factorii agresivi. Răspunsul la catecolamine este imediat, de scurtă durată și epuizant pentru celule, țesuturi și organism, necesitînd adeseori intervenția din afară pentru a împiedica dezechilibrele pe care organismul nu le mai poate corecta, precum și de a îndepărta unele din efectele nefavorabile ale mediatorilor chimici elaborați cu această ocazie.

Metabolizarea catecolaminelor se realizează pe mai multe căi. O parte dintre ele sînt inactivate fără a fi distruse și redepozitate la nivelul granulațiilor citoplasmatice ale celulelor cromafine, după cum o foarte mare parte dintre catecolaminele circulante sînt distruse prin procese de oximetilare, pentru ca numai o cantitate mică, de pînă la 7%, de noradrenalină și adrenalină să fie eliminată ca atare prin urină.

Principalii metaboliți ai catecolaminelor sînt pentru noradrenalină și adrenalină acidul vanilmandelic, iar pentru dopamină acidul homovalinic, enumerîndu-se printre aceștia și metanefrina și normetanefrina.

Determinarea nivelelor urinare ale adrenalinei, noradrenalinei și metaboliților lor are o valoare semnificativă în diagnosticul pozitiv al feocromocitomului și neuroblastoamelor.

Eliminările urinare normale la copil, pe recolte din 24 de ore, ale noradrenalinei sînt de 0,8 μg/kg corp, cu variații între 0,4—1,6 μg, iar ale adrenalinei de 0,2 μg/kg corp, cu variații între 0,02—0,7 μg.

Eliminarea urinară a adrenalinei scade foarte mult în condițiile unor disfuncții importante ale medulosuprarenalelor. Astfel, după adrenalectomii bilaterale la adult, excreția urinară a adrenalinei scade rapid cu 80%, păstrîndu-se relativ neschimbată excreția noradrenalinei, datorită producției ei și din partea altor țesuturi și mai ales a terminațiilor nervoase simpatice.

Nivelele urinare ale metaboliților lor în condiții normale și patologice, cu valoare diagnostică pentru feocromocitom și neuroblastoame, după C. H. Kempe și colaboratorii, înregistrează următoarele variații:

metanefrina

valori normale la copil = 0,02—0,16 μg/mg creatinină, sau de 0,6±0,3 mg în 24 de ore;
în feocromocitom = 0,2—3,5 μg/mg creatinină, sau de 25(3—113) mg în 24 de ore;
în neuroblastom și ganglioneurom = nu cresc în mod semnificativ.

normetanefrina

valorile normale la copil = 0,05—0,6 μg/mg creatinină;
în feocromocitom = 0,6—7 μg/mg creatinină;
în neuroblastom și ganglioneurom = unele creșteri la început, apoi creșteri mari în evoluție.

ac. homovalinic

valori normale la copil = 3—16 μg/mg creatinină;
în feocromocitom și ganglioneurom = creșteri moderate;
în neuroblastom = creșteri foarte mari.

ac. vanil mandelic (mai corect HMMA)

valori normale la copil = 2—12 μg/mg creatinină, sau de 83±24 μg în 24 de ore;
în feocromocitom = 70—1 200 μg/mg creatinină;
în neuroblastom = 86—14 000 μg/mg creatinină.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul şi activitatea medulosuprarenalelor în organism sînt mai puţin cunoscute şi greu de a fi delimitate, datorită pe de o parte capacităţii secretorii în catecolamine pe care o prezintă diferitele ţesuturi cu celule cromafine a căror secreţie depăşeşte activitatea secretorie a însăşi medulosuprarenalelor, iar pe de altă parte, rolului complex pe care catecolaminele îl deţin în desfăşurarea proceselor normale ale activităţii organismului, sau în condiţii de agresiune. Totuşi, patologia proprie a medulosuprarenalelor, în mod indirect, prin manifestările caracteristice bolilor respective, se constituie ca un mijloc de recunoaştere a activităţii lor tulburate.

Investigaţiile şi examenele complementare prin care poate fi explorată activitatea medulosuprarenalelor se adresează în principal dozării catecolaminelor urinare şi a metaboliţilor lor şi eventual unor teste de evaluare a acestei activităţi.

Un test valoros este cel la Phentolamină, care, în condiţiile unei hipertensiuni arteriale secundară unui feocromocitom, va determina prin acţiunea sa blocantă alfa-adrenergică o scădere semnificativă atît a tensiunii sistolice cît şi a celei diastolice.

Alte teste sînt cele de provocare, ce pot fi folosite în cazurile în care catecolaminele urinare nu sînt dozabile, din rîndul lor făcînd parte testele la glucagon, histamină şi tiramină.

Bolile glandelor suprarenale se diferenţiază astfel, în raport, cu afectarea unuia din sistemele lor secretorii, în boli ale sistemului corticosuprarenalian şi boli ale sistemului medulosuprarenalian.

Patologia corticosuprarenaliană, la rîndul ei, poate fi expresia unor tulburări de ordin morfofuncţional, tranzitorii sau de durată şi cu manifestări cu caracter acut sau evolutiv cronic, în care să fie angajată activitatea secretorie a unuia sau a mai multora dintre hormonii corticosuprarenali, în sensul unei hiperactivităţi sau al unei insuficienţe secretorii, consecutive unei patologii proprii corticosuprarenalelor, hipofizei sau hipotalamusului, prin cauze înăscute sau dobîndite, cu debut în unele forme de la naştere, înregistrîndu-se numeroase cazuri cu disfuncţii temporare sau ca boli iatrogene după tratamente excesive cu hormoni corticoizi.

Patologia medulosuprarenaliană se confruntă cu o singură afecţiune recunoscută, feocromocitomul, care obligă diferenţierea lui de alte afecţiuni cu patogenie comună, caracterizate prin excesul secretor în catecolamine, cum ar fi neuroblastoamele sau alte tumori simpatice.

Cele mai importante dintre aceste afecţiuni vor fi descrise în continuare.

INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALĂ

În această categorie sînt cuprinse unele sindroame şi afecţiuni ale căror manifestări patologice sînt consecinţa deficitului secretor al hormonilor glucocorticoizi sau/şi a celor mineralo-corticoizi, deficitul în hormoni androgeni petrecîndu-se mai puţin sub forma unor stări morbide asociate acestor deficite în hormoni corticoizi, ci mai degrabă pe seama gonadelor, pentru ca suprarenalele din acest punct de vedere să deţină un rol accesor lor.

De cele mai multe ori, disfuncţiile secretorii ale hormonilor sexoizi corticosuprarenali se recunosc în condiţiile unor stări patologice legate de hipersecreţia lor.

Deficitul secretor în hormoni corticosuprarenali, reprezentaţi în principal pentru glucocorticoizi de cortizol, sau pentru mineralo-corticoizi de aldosteron, poate fi determinat de numeroase cauze care se pot interfera, fie în mecanismele de control şi stimulare ale secreţiei hormonilor corticoizi, la nivelul hipotalamusului sau al hipofizei, fie asupra sintezei şi metabolismului lor, prin afectarea însăşi a corticosuprarenalelor.

Aceste cauze pot fi reprezentate de unele anomalii structurale înăscute, sau numai funcţionale sau/şi morfologice prin factori dobîndiţi, angajînd deficite secretorii cu caracter permanent sau tranzitor, care se manifestă, în raport cu severitatea lor, sub forma unor stări patologice cu evoluţie cronică dar progresivă, sau acută, şi chiar supraacută, brutală, de o a mare gravitate. Nu rareori, formele cu evoluţie cronică se pot transforma în forme acute.

Printre principalele cauze responsabile de determinarea unui deficit secretor al corticosuprarenalelor *sînt citate* în primul rînd *leziunile primitive ale acestor glande*, din

Scanned with OKEN Scanner

rîndul cărora fac parte : hipoplazia lor congenitală, recunoscută ca o eredopatie recesivă legată de sex sau autozomală ; hemoragiile suprarenaliene, îndeosebi cele din perioada neo-natală ; leziunile tuberculoase cu localizare la acest nivel, cauză extrem de rară astăzi ; suprarenalectomiile efectuate în scop terapeutic în boala Cushing sau adenomul Conn ; sindromul Waterhouse-Friederichsen, consecutiv unor stări infecţioase severe ; precum şi patologia autoimună cu implicaţii directe asupra glandelor suprarenale, descrisă ca o formă idiopatică şi izolată, cunoscută şi sub denumirea de boala Addison, deosebindu-se astfel de alte boli endocrine autoimune asociate, cum este sindromul Schmidt.

Un loc important în rîndul acestor cauze *îl deţin şi anomaliile legate de* tulburarea biosintezei unora dintre aceşti hormoni prin *unele defecte înăscute ale steroidogenezei*, cum ar fi deficitele în desmolază, 3-beta-oxisteroid-dehidrogenază, 21-hidroxilază, sau prin *defectele izolate în sinteza aldosteronului*, legate de deficitele în 18-hidroxilază şi 18-dehidrogenază. Din această categorie mai face parte sindromul Prader şi Gurtner.

Deficitul secretor corticosuprarenalian mai poate fi angajat şi prin acţiunea unor factori patologici ce intervin la nivelul hipotalamusului sau hipofizei, care pot determina astfel deficite secretorii în CRF şi/sau numai în ACTH, responsabile, în continuare, de reducerea capacităţii de sinteză a glucocorticoizilor suprarenalieni. Printre aceste cauze se pot enumera anencefalia, holoprozencefalia, aplazia şi hipoplazia hipofizei, precum şi diferitele afecţiuni ale hipofizei capabile să determine o scădere semnificativă a secreţiei ACTH-ului.

În rîndul acestei categorii de cauze este inclus şi sindromul Migeon, caracterizat prin tulburarea receptivităţii suprarenalelor faţă de ACTH, precum şi unii factori iatrogeni cum ar fi corticoterapia prelungită şi întreruptă brusc, sau unele medicamente cu acţiune inhibitorie ca Metilrapona, Mitotanul sau Aminoglutetimida.

Se descriu şi unele forme de pseudohipoaldosteronism, caracterizate de lipsa de răspuns la mineralo-corticoizi.

La nou-născut deficitul în hormoni suprarenalieni mai poate fi întîlnit şi prin supresia secreţiei lor, consecutiv unui sindrom Cushing matern.

Cu toată marea varietate a cauzelor ce pot sta la originea unei insuficienţe corticosuprarenaliene, incidenţa ei la copil este rară. Din această cauză vor fi descrise în continuare cele mai importante aspecte din cursul formelor cel mai frecvent întîlnite în copilărie, în raport cu caracterul lor evolutiv acut sau cronic.

Insuficienţa corticosuprarenaliană acută (ICsA). Prin dereglările metabolice severe, colapsul cardio-vascular şi tulburările nervoase pe care le determină, insuficienţa corticosuprarenaliană acută se constituie ca o mare urgenţă, fiind vinovată adeseori de moarte subită sau rapidă.

Ea poate surveni în diferite circumstanţe şi la toate vîrstele, angajîndu-se ca un sindrom de mare gravitate datorat unui deficit sever sau chiar a absenţei secreţiei de hormoni glucocorticoizi şi/sau mineralocorticoizi, foarte rareori deficitul secretor putînd fi întîlnit numai ca un hipoaldosteronism congenital sau ca o manifestare a lipsei de răspuns a tubilor renali la hormonii mineralo-corticoizi.

Este se pare cea mai frecventă modalitate de manifestare a patologiei corticosuprarenalelor întîlnită în cursul copilăriei, manifestîndu-se în perioada de sugar printr-un sindrom de pierdere de sare.

Debutul ei se poate anunţa sub această formă acută de la început, instalîndu-se în diferite perioade ale copilăriei, în raport cu cauzele determinante şi momentul intervenţiei lor.

Astfel, acest sindrom poate fi întîlnit încă din perioada de nou-născut, ca urmare a unui deficit permanent şi sever secretor consecutiv fie unor anomalii înăscute hipotalamo-hipofizare sau suprarenaliene, amintite anterior, fie unor leziuni hemoragice ale suprarenalelor din cursul suferinţei la naştere, sau a traumatismului obstetrical, după cum acest deficit mai poate avea şi un caracter tranzitor, determinat de supresia suprarenalelor fătului din cursul unui sindrom Cushing matern, sau prin alte cauze.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada de sugar şi apoi în cursul copilăriei, în afara acestor factori, un loc important îl deţin şi stările toxico-septice foarte severe, vinovate, prin hemoragiile pe care le determină la nivelul capsulelor suprarenale şi sindromul hemoragipar foarte sever ce le însoţeşte, de constituirea unei insuficienţe suprarenale acute extrem de grave, cunoscută sub denumirea de sindrom Waterhouse-Friederichsen.

Dintre cauzele dobîndite la aceste vîrste, responsabile de determinarea unei insuficienţe acute suprarenaliene, nu trebuiesc neglijate nici unele din medicamentele amintite cu acţiune blocantă a steroidogenezei, dar mai ales întreruperea bruscă a corticoterapiei. Chiar şi în cursul tratamentului cu corticosteroizi, ICsA, poate să apară sub influenţa unor factori de stress, fie după un accident traumatic sau post-operator, fie în condiţiile unor infecţii severe supraadăugate, obligînd creşterea imediată a dozelor de cortizon pe această perioadă.

Declanşarea ei, posibilă după unele intervenţii chirurgicale de necesitate asupra glandelor suprarenale, apare ca o circumstanţă foarte rară la copil.

O evoluţie asemănătoare, sub forma unor crize acutizate, cu caracter adeseori foarte grav, o poate îmbrăca şi insuficienţa suprarenaliană cronică, sub influenţa mai ales a unor factori favorizanţi cum ar fi unele infecţii sau unele traumatisme.

Manifestările clinice ale insuficienţei suprarenaliene acute se pot face cunoscute încă din primele zile de la naştere, caracteristice simptomatologiei sindromului pierderii de sare, consecutiv în mod esenţial unei insuficienţe mineralo-corticoide.

Pe primul plan se situează manifestările digestive constînd din anorexie, vărsături adeseori incoercibile, scaune diareice, meteorism şi chiar dureri abdominale intense, cu apărare musculară, simulînd un abdomen acut chirurgical.

Cu cît deficitul secretor este mai accentuat, iar pierderile hidro-electrolitice mai severe, acestor tulburări li se alătură şi manifestările unui sindrom grav de deshidratare extracelulară.

Este vorba, în aceste condiţii, de pierderile foarte marcate ale sodiului pe căi urinare, recunoscute printr-o natriureză de peste 3 g pe zi, Na urinar depăşind constant 20 mEq/l, alături de o hiponatremie accentuată, modificări biologice revelatoare sindromului pierderii de sare. În ciuda unui aport hidric satisfăcător, copilul continuă să fie deshidratat şi să prezinte o poliurie şi polidipsie.

Aceste tulburări se însoţesc şi de o hipocloremie, precum şi de o hiperkaliemie, evidenţiabilă şi prin examenele E.K.G., ale căror trasee se modifică în mod corespunzător cu nivelele crescute ale potasemiei.

Mai sînt de amintit din rîndul modificărilor metabolice severe însoţitoare hipoglicemia şi hiperazotemia, care se accentuează în cursul evoluţiei bolii.

Un alt grup de manifestări, prezente de la debut şi de o mare gravitate, sînt cele cardio-vasculare, urmate repede de instalarea colapsului şi în final a stării de şoc şi comei, cu moartea rapidă a copilului, dacă nu s-a instituit un tratament de urgenţă, la nou-născut aceste tulburări împrumutînd simptomatologia unei detresse respiratorii foarte severe.

Pe acelaşi plan se situează şi manifestările din partea sistemului nervos, care se evidenţiază mai pregnant pe măsură ce sindromul evoluează nefavorabil, agravînd starea copilului.

Prezenţa la sugar a unei simptomatologii meningeale şi a cefaleei la copilul mai mare ar putea fi expresia numai a unor manifestări legate de tabloul propriu al insuficienţei corticosuprarenale, care obligă efectuarea totuşi a punctiei lombare, pentru a preciza dacă este vorba de o meningită purulentă sau nu, ştiut fiind că infecţiile septicemice cu floră gram negativă şi mai ales meningococul pot determina o insuficienţă corticosuprarenaliană acută prin sindromul hemoragipar şi hemoragiile suprarenaliene ce le angajează în cadrul sindromului Waterhouse-Friederichsen.

În rapor cu originea deficitelor secretorii şi caracterul lor eventual izolat, tabloul clinic al insuficienţei suprarenale acute se însoţeşte şi de alte manifestări. Trebuie reţinut în primul rînd faptul că în marea majoritate a cazurilor cu ICsA deficitele

Scanned with OKEN Scanner

angajate privesc atît secreţia cortizolului cît şi a aldosteronului, prezenţa sindromului pierderii de sare configurînd predominenţa insuficienţei hormonilor mineralo-corticoizi şi extrem de rar deficitul lor izolat, după cum acest sindrom se poate instala şi tranzitor, mai ales la sugar, în cursul unor diarei severe cu deshidratare gravă, sau al unor boli renale cu pierderi de sare.

Deficitul izolat în cortizol, de asemenea foarte rar întîlnit, este caracteristic formelor dobîndite consecutive întreruperii brusce a tratamentului cortizonic, sau al celor cu deficite în secreţia de ACTH, prin factori înăscuţi sau dobîndiţi, ca şi sindromului Migeon particularizat prin deficitul receptiv al glandelor suprarenale la ACTH, sau tulburărilor congenitale legate de deficitul în 18-hidroxilază şi 18-dehidrogenază, precum şi a unor medicamente folosite în tratamentul hipercorticismului.

Din punct de vedere clinic şi biologic, în deficitele izolate de cortizol, pe primul plan se va situa hipoglicemia, starea toxică, colapsul, convulsiile şi numai eventual hiponatremia, fără să fie vorba însă de un sindrom al pierderii de sare ori de un sindrom de deshidratare.

Insuficienţa suprarenaliană acută din cursul unor defecte congenitale legate de biosinteza hormonilor corticosuprarenali, cu deosebire la băieţi, se însoţeşte şi de unele anomalii ale organelor genitale. Astfel, defectul de desmolază, caracteristic hiperplaziei lipoide a suprarenalelor, ca şi deficitul în 3-beta-oxidehidrogenază se însoţesc la băieţi şi de un pseudohermafrodism masculin, pe cînd deficitul în 21-hidroxilază, în 1/3 din cazuri, la băieţi de o macrogenitosomie, iar la fete de un pseudohermafrodism feminin, precum şi de o pigmentare particulară a tegumentelor.

Sindromul Waterhouse-Friederichsen, recunoscut ca o insuficienţă suprarenală acută consecutivă hemoragiilor şi trombozelor suprarenaliene din cursul unor stări septice cu germeni gram negativi şi în mod deosebit al unor meningococi, se manifestă clinic printr-un sindrom toxico-septic şi hemoragipar foarte grav, cu debut brutal şi o evoluţie nefavorabilă rapidă, fiind cunoscut din această cauză şi sub denumirea de *purpură fulminans*.

Tabloul clinic al acestui sindrom este dominat de : febra adeseori foarte mare sau de hipotermia stadiului final ; starea toxică severă ; erupţiile hemoragice cutanate şi de mucoase ce se extind cu o mare rapiditate ; simptomatologia meningeală şi chiar a unei meningite purulente; sau din partea sistemului nervos central constînd din convulsii, obnubilare ; şi manifestările colapsului cardio-vascular ce poate evolua repede spre o stare de şoc, comă şi moarte.

Nu în toate purpurele cu o astfel de evoluţie poate fi vorba de asocierea şi a unei insuficienţe suprarenale acute.

Identificarea deficitului secretor suprarenalian pentru diferenţierea acestor forme prin determinarea cortizolemiei apare foarte dificilă în asemenea situaţii de urgenţă, de aceea poate fi folosit, ca un bun criteriu de diagnostic al sindromului Waterhouse-Friederichsen, creşterea însemnată a eozinofiliei absolute, ce depăşeşte cu mult limitele de peste 50 de elemente/mm^3.

Diagnosticul insuficienţei suprarenale acute implică efectuarea unor investigaţii minime de laborator pentru a preciza pe de o parte deficitele secretorii ale hormonilor corticosuprarenali, iar pe de altă parte originea lor şi a cauzelor ce le-au determinat.

În mod aproape constant, insuficienţa suprarenală acută se însoţeşte de o creştere semnificativă a eozinofiliei absolute, criteriu important de orientare diagnostică, fără să prezinte totuşi o valoare patognomonică.

Deficitul în mineralo-corticoizi şi glucocorticoizi, aşa cum s-a arătat, poate fi recunoscut prin modificările biologice caracteristice ale ionogramei sanguine şi urinare, sau ale glicemiei şi azotemiei, precum şi ale EKG, datorate tulburărilor metabolice pe care le determină.

Modificări biologice asemănătoare, reprezentate de asocierea hiponatremiei cu o natriureză marcată, se întîlnesc şi în cursul unor stări patologice determinate de tulburarea secreţiei de ADH, dar care, contrar sindromului pierderii de sare, se însoţesc de o diureză scăzută şi o hipovolemie evidentă, criterii importante pentru diferenţierea lor.

Scanned with OKEN Scanner

De o mare valoare diagnostică se înscriu, pentru marea majoritate a formelor de insuficienţă suprarenală, dozarea cortizolului, aldosteronului şi a metaboliţilor lor, evidenţiindu-se în aceste condiţii scăderea semnificativă a nivelelor lor plasmatice şi urinare. O aceeaşi importanţă o prezintă şi răspunsul negativ la testul cu ACTH, precum şi răspunsul favorabil la tratamentul cu hormoni mineralo-corticoizi.

Fac excepţie de la aceste aspecte ICsA tranzitorii, formele consecutive lipsei de receptivitate a tubilor renali la mineralocorticoizi şi bolile renale cu pierderi de sare, în care cortizolemia, ca şi în hipoaldosteronismul izolat se păstrează la valori normale, alături de nivelele urinare nemodificate ale 17-hidroxisteroizilor şi 17-cetosteroizilor, răspunsul favorabil la hormonii mineralocorticoizi fiind întîlnit numai în insuficienţa tranzitorie şi hipoaldosteronismul izolat.

Tratamentul insuficienţei suprarenale acute comportă o atitudine de mare urgenţă, adresîndu-se în primul rînd combaterii colapsului, hipoglicemiei, tulburărilor hidroelectrolitice şi a cauzelor ei determinante, un rol esenţial deţinîndu-l medicaţia hormonală substitutivă, iar în condiţiile apariţiei ei în cadrul unui sindrom Waterhouse-Friederichsen aplicarea în plus a unor măsuri energice de îndepărtare a factorului infecţios, printr-o antibioterapie intensivă şi de stăpînire a sindromului hemoragipar cu ajutorul heparinei administrate intravenos în doze terapeutice.

Reechilibrarea hidro-electrolitică şi a hipoglicemiei se poate realiza cu ajutorul perfuziei venoase, folosindu-se serul glucozat 5% în cantitate de 80—150 ml/kg corp şi în primele 24 de ore, căruia i se va adăuga ClNa, după J. C. Desbois, într-o cantitate de 0,8 g pentru fiecare 100 ml de ser glucozat administrat, atrăgîndu-se atenţia asupra riscului unei hiperhidratări mai ales în formele determinate de întreruperea bruscă a tratamentului cortizonic.

Reechilibrarea hidro-electrolitică se poate realiza folosindu-se şi alte metode cunoscute, corelate caracterului fiziopatologic al acestui tip de deshidratare.

Perfuzia endovenoasă, în condiţiile colapsului, se va începe cu administrarea de soluţii macromoleculare, plasmă sau albumină umană, în cantitate de 10—20 ml/kg corp, într-un ritm rapid de 30—60 minute, în raport cu gravitatea cazului şi sub supravegherea presiunii venoase centrale, completîndu-se la nevoie, în formele cu colaps persistent, prin administrarea de *adrenalină*, sau a unor vasopresoare de tipul *metaraminolului*.

Tratamentul hormonal substitutiv se adresează *preparatelor cortizonice* şi *dezoxicorticosteronului (Doca)*. Pentru preparatele cortizonice se va începe cu *hemisuccinatul de hidrocortizon*, care va fi administrat imediat intravenos, într-un ritm lent de 3 pînă la 5 minute şi într-o primă doză de 1—2 pînă la 4 mg/kg corp, continuat apoi din 4 în 4 ore într-o doză totală de 5—10 mg/kg corp/24 de ore, timp de o zi, fiind apoi înlocuit cu *acetatul de cortizon*, administrat i.m. de 2 ori pe zi, în doză iniţială de 5 mg/kg corp/24 de ore şi apoi descrescîndă, pînă la realizarea unei doze de substituţie, cînd vor putea fi folosite preparatele cu cale de administrare orală.

Dezoxicorticosteronul (Doca) se va administra sub formă de acetat, în două injecţii i.m. pe zi, în doză de 2 pînă la 4 mg în 24 de ore, sub controlul tensiunii arteriale şi al potasemiei, putînd fi înlocuit pe cale orală cu *fludrohidrocortizon (Astonin)*, 1—2 mg pe zi, la copiii mari. Administrarea lui este contraindicată în insuficienţele izolate de cortizol, întîlnite de obicei după întreruperile brusce ale corticoterapiei.

După scoaterea copilului din colaps şi realizarea reechilibrărilor metabolice şi hidroelectrolitice, tratamentul se va continua printr-un regim dietetic adecvat, asigurîndu-se un aport satisfăcător în ClNa, precum şi printr-un tratament hormonal substitutiv, corespunzător formelor cu deficit permanent, care se va menţine în continuare, în aceste forme, ca un tratament de întreţinere.

Insuficienţa corticosuprarenală cronică *(ICsC)*. Deficitul secretor cu caracter cronic al hormonilor corticosuprarenali se poate datora mai multor factori, a căror acţiune se petrece fie direct asupra glandelor suprarenale, fie indirect asupra axului hipotalamo-hipofizar sub al cărui control se află activitatea acestor glande.

Scanned with OKEN Scanner

ICsC poate avea astfel o origine periferică sau centrală, hipofizară, iar cauzele ei pot fi înăscute sau dobîndite, acești factori și modalitățile lor de acțiune fiind amintiți la începutul acestui capitol.

ICsC de origine periferică, în acest cadru, este considerată ca o formă primară, din rîndul căreia se desprind formele congenitale, expresie de cele mai multe ori a unei hipoplazii congenitale primitive a suprarenalelor cu debut de obicei din perioada de sugar, precum și formele dobîndite prin cauze diferite, cunoscute sau necunoscute, de natură infecțioasă, imunologică, traumatică etc., ce acționează asupra cortexului suprarenal prin leziuni distructive, manifestările lor de debut apărînd mult mai tîrziu, în perioada de școlar.

Formele dobîndite sînt recunoscute de fapt și sub denumirea de boală Addison, ce poate apărea cu o etiologie cunoscută, sau ca o formă idiopatică, de cele mai multe ori și de origine imunologică.

Raportîndu-ne astfel la factorii ei determinanți, ICsC se poate face cunoscută ca un sindrom sau o boală manifestă numai prin simptomatologia sa proprie, atunci cînd factorii determinanți își exercită acțiunea lor în mod selectiv asupra glandelor suprarenale, sau să se exteriorizeze clinic asociindu-se manifestărilor patologice ale altor glande endocrine sau aparate și sisteme. Din acest punct de vedere, ICsC poate fi întîlnită în cursul diferitelor anomalii hipotalamo-hipofizare sau al unor boli congenitale sau dobîndite ale sistemului nervos central, după cum boala Addison se poate însoți sau să însoțească o hipotiroidie idiopatică și o moniliază cronică, *sindrom cunoscut sub numele de Whitaker*, sau ca o asociere sub denumirea de *sindrom Schmidt* a unei insuficiențe suprarenale cu o hipotiroidie, citîndu-se de asemenea ca foarte rar posibilă și asocierea ei cu un diabet zaharat, cu o anemie Biermer, unele deficite imunitare etc.

Din punct de vedere patologic, ICsC se diferențiază de insuficiența acută prin caracterul mai puțin intensiv dar progresiv al consecințelor deficitului secretor în hormoni corticosuprarenali.

Aceste manifestări, sub acțiunea totuși a unor factori favorizanți infecțioși, traumatici sau chirurgicali, se pot acutiza sub forma unor crize episodice foarte severe, uneori revelatoare pentru diagnosticul insuficienței suprarenaliene, mai ales în perioada ei de instalare.

Manifestările clinice ale ICsC se anunță astfel printr-un debut insidios, instalîndu-se progresiv, mai devreme, din perioada de sugar, în formele determinate de hipoplazia congenitală primitivă a suprarenalelor și mult mai tîrziu, la vîrsta școlară, în cadrul bolii Addison.

Cum ICsC este rar întîlnită la copil, iar boala Addison se caracterizează ca forma cea mai reprezentativă de manifestare a ei, în continuare vor fi prezentate cele mai semnificative aspecte ale acestei boli.

Boala Addison. Primele manifestări sînt astenia și anorexia, care, instalîndu-se progresiv, devin permanente, angajînd în timp o stare de subnutriție cu scăderea în greutate a copilului, precum și o stare de slăbiciune și oboseală la cele mai neînsemnate eforturi fizice și intelectuale.

Ca semne caracteristice acestei boli, pe lîngă astenie și anorexie, mai sînt de notat tulburările digestive, hipotensiunea arterială și pigmentarea tegumentelor, respectiv melanodermia, cărora li se alătură stările hipoglicemice și tulburările neuropsihice, dar mai ales modificările caracteriale.

Tulburările digestive, constînd din grețuri, vărsături și scaune diareice, apar în cursul evoluției bolii și devin persistente, diareea instalată ca și vărsăturile fiind greu de stăpînit prin regimul și tratamentul lor obișnuit dacă nu se instituie terapia cortizonică.

Uneori manifestările digestive pot îmbrăca aspectul unui abdomen acut simulat de colicile și durerile abdominale difuze sau localizate, însoțite uneori și de un meteorism abdominal sau de o apărare musculară.

Se citează, cel puțin la adult, prezența într-o proporție însemnată și a unei hipo sau aclorhidrii a sucului gastric, datorate pierderilor importante de clor, precum și a unui ulcer gastroduodenal, după Șt. Milcu și C. Eșanu, de pînă la 5% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Hipotensiunea arterială apare ca o manifestare precoce şi este un semn foarte important pentru diagnostic atunci cînd devine manifestă, înregistrînd scăderi marcate ale limitelor sale sistolice şi diastolice, de obicei în cursul episoadelor acutizate şi în formele evoluate. Altfel, această hipotensiune arterială nu este atît de apreciabilă, după cum EKG, în afara scăderii voltajului său şi a prezenţei unor modificări ale traseelor sale legate de hiperkaliemia însoţitoare, nu mai prezintă alte anomalii.

Alte modificări cardio-vasculare semnalate la adult, cum ar fi reducerea volumului inimii, sînt citate în mod excepţional la copil.

Pigmentarea tegumentelor şi mucoaselor, caracterizîndu-se sub forma unei melanodermii, se constituie ca un simptom aproape constant, de o deosebită valoare pentru diagnosticul insuficienţei suprarenale cronice, apărînd ca o consecinţă a hipersecreţiilor hipotalamo-hipofizare a ACTH-ului şi MSH impuse de către deficitul secretor latent şi de durată al glandelor suprarenale. Cel mai ades se face remarcată prin bronzarea tegumentelor expuse în mod obişnuit la soare, sau iritate prin contactele lor, respectiv la nivelul pielii feţei şi mîinilor, precum şi ale pliurilor, coatelor, organele genitale externe, mameloanelor.

Astenia, prezentă de la debut, are o evoluţie progresivă, intensitatea ei fiind considerată ca un indicator de valoare pentru aprecierea severităţii deficitului secretor suprarenalian.

Crizele hipoglicemice survin ades în cursul evoluţiei bolii, îmbrăcînd uneori un caracter de mare gravitate, de cele mai multe ori dimineaţa sau la cîteva ore după unele prînzuri foarte consistente, putînd fi ameliorate numai prin administrarea glucozei pe cale i.v., dar mai ales a hormonilor glucocorticoizi.

Tulburările neuropsihice sînt predominate de către modificările caracteriale ale copilului, acesta devenind la început mai iritabil şi negativist şi apoi apatic, pentru ca în evoluţia bolii să se instaleze o stare depresivă accentuată.

Alături de aceste manifestări clinice se întîlnesc în mod constant şi unele modificări biologice, legate de tulburările metabolice pe care le determină deficitul secretor în hormoni corticosuprarenali.

Astfel, datorită pierderilor urinare excesive de apă, Na şi Cl, se va înregistra în mod permanent o hemoconcentraţie cu hiponatremie şi cloropenie, însoţite şi de o hiperkaliemie, precum şi de scăderea rezervei alcaline ce poate să conducă la apariţia unei acidoze metabolice, indusă de stările de deshidratare. Totodată poate fi remarcată şi o natriureză mult crescută, ce se desfăşoară pe fondul unei poliurii.

Mai trebuie amintită, de asemenea, hipoglicemia, ale cărei scăderi sub 0,6 g %, devin critice, fiind capabile să determine apariţia convulsiilor, stării letargice şi a comei.

Diagnosticul bolii, conturat de către manifestările sale caracteristice, se precizează cu ajutorul dozării nivelelor plasmatice ale cortizonului şi aldosteronului, precum şi a celor urinare privind metaboliţii lor, ale căror valori sînt constant scăzute sau chiar absente. În acest scop se mai pot efectua şi unele teste de evaluare a gradului tulburărilor metabolismului hidro-electrolitic prin testul Robinson, sau de cercetare a răspunsului suprarenalelor prin probe dinamice, dintre care, nu fără riscuri, sînt testul la ACTH sau la Synactine, faţă de care răspunsul lor este negativ.

Concomitent cu precizarea deficitului secretor corticosuprarenalian este necesar a fi precizată şi etiologia acestui deficit, cercetîndu-se natura sa eventual infecţioasă, fără a fi neglijată tuberculoza, cea traumatică sau imunologică, formele determinate de hipoplazia congenitală primitivă a suprarenalelor caracterizîndu-se în primul rînd prin debutul lor precoce din perioada de sugar.

Tratamentul bolii este în primul rînd substitutiv şi de durată, cu caracter de permanenţă, adresîndu-se din acest punct de vedere terapiei hormonale cu hormoni mineralo-corticoizi şi gluco-corticoizi. Pot fi folosiţi în acest scop *acetatul de dezoxicorticosteron (DOCA, Mincortid, Cortiron, Percorten, Syncortil)*, în doză de 1—4 mg pe zi, administrat i.m., o dată pe zi, sau *9-alfa-fluorohidrocortizonul*, în doză de 25—100 g pe zi, în două prize, precum şi *cortizonul* sau

hidrocortizonul, pe cale orală, în doză de 20—25 mg/m² și în 24 de ore.

Administrarea lor și stabilirea dozelor utile implică o deosebită grijă, avîndu-se în vedere riscurile accidentelor prin supradozare, de aceea efectuarea acestui tratament se va face sub controlul tensiunii arteriale, al glicemiei și potasemiei.

În continuare, în etapa imediat următoare a tratamentului de întreținere, se va putea renunța la administrarea dezoxicorticosteronului, sau să se treacă la folosirea unor astfel de produse de tip retard cum este trimetilacetatul sau mai de grabă la administrarea orală a fluorohidrocortizonului, în doze mai mici. Cortizonul sau hidrocortizonul vor fi administrate în continuare, de asemenea în doze mai reduse de 10—20 mg/m² de suprafață corporală și în 24 de ore.

În condițiile riscului apariției unor episoade de acutizare din cursul unor stări infecțioase, preoperator etc., este necesară creșterea dozelor de 2 sau de 3 ori a cortizonului. Dacă totuși aceste episoade s-au instalat, tratamentul lor urmează aceeași conduită a formelor acute.

Regimul de viață și alimentația copilului se vor desfășura în condiții normale, inițial putîndu-se recurge la administrarea unui supliment de sare, față de rația lui normală. Sînt contraindicate totuși vaccinările pe care bolnavul le tolerează foarte greu.

Atitudinea terapeutică trebuie orientată și spre combaterea factorilor etiologici, formele secundare unei tuberculoze suprarenaliene beneficiind de tratamentul antibio și chimiospecific. Mai greu sau deloc pot fi stăpîniți ceilalți factori cauzali.

Sub efectul favorabil al tratamentului substitutiv, dacă este bine condus, evoluția acestor copii este bună, existînd totuși riscul apariției episodice a unor pusee acute.

DEFICITELE SECRETORII IZOLATE ÎN CORTIZOL SAU ALDOSTERON

Insuficiența corticosuprarenală poate fi determinată și de către deficitul secretor izolat al unuia dintre mineralo sau glucocorticoizi.

Deficitul izolat în glucocorticoizi este reprezentat în principal de către deficitul secretor în cortizol, ale cărui cauze și manifestări petrecute sub forma unei insuficiențe acute au fost prezentate în cadrul insuficienței corticosuprarenale acute, amintind dintre aceste cauze ca cea mai de temut întreruperea bruscă a corticoterapiei, iar ca manifestări tot atît de importante, accidentele hipoglicemice severe, însoțite de convulsii, stare letargică și comă.

În cadrul insuficienței corticosuprarenale cronice, deficitul secretor izolat în cortizol poate fi întîlnit și în cursul unor forme clinice ale bolii Addison. Originea lui poate astfel recunoaște drept cauze fie unele anomalii legate direct de activitatea secretorie a zonei fasciculate a cortexului suprarenal, ce angajează nemijlocit un deficit secretor în cortizol, fie să se datoreze lipsei de răspuns a glandelor corticosuprarenale la acțiunea ACTH-ului, după cum în condițiile unei patologii hipotalamo-hipofizare, deficitul izolat să apară drept urmare a hiposecreției de ACTH.

Din punct de vedere clinic și biologic, aceste forme se manifestă esențial prin accidentele hipoglicemice, fiind lipsite de tulburările metabolismului hidro-electrolitic, asociindu-li-se în condițiile unor anomalii hipotalamo-hipofizare și manifestările acestor anomalii.

În aceste cazuri, absența melanodermiei ar pleda pentru o cauză legată de un deficit secretor izolat în ACTH, pe cînd prezența ei, în favoarea unor cauze legate de insensibilitatea sau lipsa de răspuns a corticosuprarenalelor la ACTH.

Hipoaldosteronismul izolat, de cele mai multe ori, îmbracă un caracter acut de manifestare, fiind exprimat clinic prin manifestările esențiale ale sindromului pierderii de sare.

Poate fi întîlnit în circumstanțe etiopatogenice variate din care se desprind cu pregnanță *forma congenitală*, cu debut din perioada neo-natală și *cea izolată tranzitorie a sugarului*, descriindu-se și o formă de pseudo-aldosteronism al sugarului.

Hipoaldosteronismul congenital este o eredopatie autozomală recesivă întîlnită foarte rar, uneori și cu caracter familial, ale cărei

Scanned with OKEN Scanner

manifestări apar sub forma unui sindrom de pierdere de sare, de o gravitate variabilă, încă din primele zile de la naștere. El poate fi datorat unor deficite înăscute privind sinteza 18-hidroxilazei sau 18-oxihidrogenazei, a căror evoluție în absența unui tratament substitutiv duce nemijlocit la moarte sau spre o hipotrofie staturo-ponderală marcată.

Se întîlnesc și cazuri care în timp pot avea o evoluție favorabilă, fiind vorba numai de un deficit tranzitor, exprimat de imaturitatea inițială a sintezei acestor enzime, forme ce se încadrează de fapt în rîndul celor cu hipoaldosteronism izolat și tranzitor al sugarului, a căror evoluție, în unele cazuri fiind favorabilă la început, poate apoi să conducă totuși la o insuficiență cu caracter cronic. În această categorie de forme mai pot fi cuprinse și cazurile cu deficit izolat și tranzitor în secreția aldosteronului din cursul unor stări toxico-septice ale sugarului, care se însoțesc clinic de manifestările unui sindrom de pierdere de sare.

Pseudo-aldosteronismul, așa cum s-a mai arătat, recunoaște drept cauză lipsa de răspuns a tubului renal față de aldosteron, manifestările lui clinice fiind asemănătoare cu cele proprii sindromului pierderii de sare, în cadrul căruia însă nivelele urinare ale aldosteronului și metaboliților săi se găsesc la valori foarte crescute.

Răspunsul la tratamentul cu mineralocorticoizi fiind în aceste forme șters sau absent, atitudinea terapeutică se va adresa numai administrării în cantități crescute a sării de bucătărie.

HIPERCORTICISMUL

Patologia legată de excesul secretor al corticosuprarenalelor recunoaște de asemenea un număr foarte variat de cauze înăscute sau dobîndite ale căror modalități de acțiune se pot exercita prin determinarea secreției în exces separată a uneia din grupele de hormoni corticosuprarenali, sau sub forma unor excese secretorii asociate.

Este vorba astfel de unele categorii de sindroame ce se fac remarcate prin manifestările clinice corespunzătoare excesului secretor caracteristic fiecărui grup de hormoni corticosuprarenali, respectiv glucocorticoizilor, mineralocorticoizilor și celor sexuali, în mod particular androgenilor, în a căror etiologie, pentru fiecare dintre aceste sindroame, recunoscîndu-se de asemenea intervenția unor factori diferiți.

Din acest punct de vedere sînt cunoscute următoarele entități clinice : *sindromul Cushing*, predominat de hipersecreția cortizolului ; *hiperaldosteronismul*, descris și sub denumirea de hipermineralocorticism sau de sindrom hipertensiv cu hipokalemie ; *sindromul adrenogenital*, asociat cu hiperplazia adrenală congenitală ; *sindromul adrenofeminizant*, întîlnit în mod excepțional ; precum și *sindromul de hipercorticism mixt*.

Astfel, vor fi descrise în continuare cele mai semnificative forme clinice și aspecte ale hipercorticismului întîlnit la copil.

Sindromul Cushing. Denumit și sindromul suprarenalometabolic sau hipercortizolismul endogen, sindromul Cushing reunește întregul grup al formelor de hipercorticism endogen predominat de hipersecreția cortizolului, care se însoțește în același timp și de tulburarea activității sistemului de control asupra secreției corticosuprarenalelor, cînd, așa cum se subliniază de către Șt. Milcu și colaboratorii, ritmul nictemeral al secreției de cortizol dispare, iar mecanismele conexiunii inverse ale sistemului de control hipotalamo-hipofizaro-suprarenal sînt parțial sau total alterate.

În etiopatogenia lui sînt incriminate cauze și mecanisme variate ce pot acționa fie asupra sistemului hipotalamo-hipofizar determinînd apariția unor forme de origine centrală, tumorală sau netumorală, cărora li se asociază și hiperplazia corticosuprarenalelor, fie în mod direct asupra corticosuprarenalelor angajînd hiperplazia și hipersecreția lor.

Din acest punct de vedere aceste forme mai pot fi împărțite : în *forme de sindrom Cushing dependent de ACTH*, din rîndul cărora sînt citate ca făcînd parte sindromul Cushing hipotalamo-hipofizar denumit și sindromul Itenko-Cushing, boala Cushing prin adenom hipofizar bazofil și sindromul Cushing paraneoplazic prin secreție de ACTH ectopic, precum și în *forme de sindrom Cushing independent de ACTH* în rîndul

Scanned with OKEN Scanner

cărora sînt înscrise adenomul suprarenal hipersecretant de cortizol și adenocarcinomul sau carcinomul hipersecretant.

În raport cu factorii săi etiopatogenici, sindromul Cushing de origine suprarenală poate fi consecința unor tumori suprarenale de tipul unui adenom sau adenocarcinom corticosuprarenal, a unei hiperplazii corticosuprarenale, cunoscută și sub numele de boală Cushing, sau a unui hipercortizolism paraneoplazic.

În rîndul factorilor etiopatogenici se înscrie, ocupînd un loc aparte și cu un potențial de mare risc, administrarea prelungită și exagerată, abuzivă a ACTH-ului și mai ales a produselor cortizonice, putîndu-se astfel constitui drept cauză fie a unui sindrom cushingoid, fie chiar a unui sindrom Cushing adevărat.

Apariția sindromului Cushing în perioada de sugar s-ar datora obișnuit, după A. M. DiGeorge, unor tumori secretante suprarenale de origine carcinomatoasă și mai rareori unui adenom sau unei hiperplazii nodulare bilaterale suprarenaliene.

Peste 50% din tumorile corticosuprarenale își anunță, după același autor, debutul lor clinic încă din perioada de copil mic, iar 85% din totalul lor pînă la vîrsta de 7 ani, pe cînd sindromul Cushing consecutiv hiperplaziei bilaterale a corticosuprarenalelor, respectiv boala Cushing propriu-zisă, apare în cele mai multe din cazuri după vîrsta de 7 ani, formele secundare unui adenom bazofil hipofizar fiind rar întîlnite în copilărie.

Sindromul Cushing la fete este întîlnit mai frecvent după pubertate, pe cînd la băieți înaintea instalării ei.

Factorii determinanți ai hiperplaziei suprarenale bilaterale, recunoscută și sub denumirea de boală Cushing, sînt încă necunoscuți, evocîndu-se totuși la originea ei o tulburare a activității hipofizare secretorii în ACTH, după cum mai poate să apară și datorită secreției ectopice de ACTH din cursul unor tumori paraneoplazice sau a unor țesuturi cu activitate secretorie asemănătoare.

Din punct de vedere clinic, sindromul Cushing, înmănunchiează un grup de manifestări caracteristice, al căror debut, în raport cu vîrsta copilului și evoluția sa, mai lentă sau rapidă, precum și unele tulburări biologice sînt condiționate de factorii lui etiologici.

Un prim semn și cel mai constant îl constituie adipozitatea acumulată și repartizată în mod selectiv pe față, gît, abdomen și trunchi, cu respectarea membrelor, copilul prezentînd în perioada de stare a bolii o înfățișare caracteristică cu fața în aspect de lună plină, gîtul scurt, îngroșat și ceafa groasă, iar toracele bogat în țesut adipos depozitat în exces atît posterior în regiunile interscapulare cît și anterior în regiunile mamare, membrele și extremitățile lor fiind lipsite de aceste depuneri.

Această acumulare de țesut adipos se instalează repede, uneori îmbrăcînd un aspect monstruos, redat de contrastul izbitor dintre acumulările lui excesive de la nivelul feței, gîtului, trunchiului și abdomenului și subțirimea membrelor, accentuată și de amiotrofia apreciabilă pe care o determină acest sindrom. Din această cauză, forța musculară a copilului scade, obosind repede la orice efort, astfel astenia constituindu-se, de asemenea, ca un semn caracteristic.

Printre primele semne trebuie remarcată și încetinirea ritmului creșterii staturale și chiar oprirea ei, însoțită și de întîrzierea maturizării osoase. De altfel, tulburările patologice petrecute asupra țesutului osos sînt întîlnite în mod constant, caracterizîndu-se printr-o osteoporoză generalizată și determinată de tulburările metabolismului fosfo-calcic, recunoscută radiologic prin modificările ei caracteristice, iar clinic prin durerile osoase ce o însoțesc, situate mai ales la nivelul coloanei vertebrale, unde au loc adeseori tasări ale vertebrelor dorsale.

Aspectul particular pe care îl prezintă un bolnav cu sindrom Cushing este redat și de modificările cutanate ce se instalează progresiv, pe măsură ce se dezvoltă și obezitatea. Este vorba de apariția vergeturilor roșii, violacee, uneori purpurice, situate pe torace, abdomen și la rădăcina membrelor, a acneii feței și spatelui, a echimozelor feței și în timp a elementelor piodermice ce complică acneea.

Un semn tot atît de constant, survenind în timp sau de la început, este reprezentat

de hipertensiunea arterială, pentru ca odată instalată să devină permanentă dar moderată și să intereseze atît valorile sale sistolice cît și cele diastolice.

În multe din cazuri, pe parcursul evoluției sau chiar de la debut, se poate instala și un diabet inițial de tip steroid rezistent de obicei la insulină, apoi zaharat, îmbrăcînd o formă latentă și rareori intens manifestă, după cum, uneori mai devreme și frecvent în cazurile evoluate, să apară și unele tulburări neuropsihice, caracterizate de manifestările unui sindrom depresiv care în unele cazuri pot deveni foarte severe de tip psihotic.

Adeseori se poate întîlni și un hirsutism, pentru ca apariția sindromului spre pubertate să amîne instalarea ei, sau să determine la fetele pubere instalarea amenoreii.

Concomitent cu apariția manifestărilor clinice se produc, datorită excesului secretor al cortizolului, *și importante tulburări metabolice*, ce pot fi puse în evidență prin modificările cu caracter patologic al unor constante biologice.

Astfel, glicemia *à jeune* poate fi normală sau crescută, pe cînd glicemia provocată, în absența unui diabet manifest, să prezinte unele modificări la început reactive, de tipul unei hipoglicemii. În cursul evoluției ele vor fi caracteristice unui para și prediabet, iar apoi unui diabet zaharat propriu-zis, concomitent cu prezența unei glicozurii constante, nivelele plasmatice ale glicemiei fiind mult crescute peste limitele normale.

Diagnosticul hipercortizolismului se poate preciza cu ajutorul unor determinări hormonale, plasmatice și urinare. Dintre acestea, de o deosebită însemnătate, dar nu întotdeauna ușor de efectuat, se constituie dozarea totală a secreției cortizolului, ale cărei valori sînt constant crescute.

Determinarea numai a nivelelor plasmatice ale cortizolului are o valoare mai puțin semnificativă, deoarece creșterea cortizolemiei este inconstant întîlnită, mai ales într-o anumită etapă, cînd hipercortizolismul se poate realiza numai pe seama pierderii ciclului de secreție nictemeral, pierderea acestui ciclu fiind întîlnită în mod constant în cursul hipercortizolismului.

Sindromului Cushing îi este caracteristică și eliminarea urinară în exces a 17-hidroxicorticoizilor, 17-cetosteroizilor, tetrahidroderivaților și a cortizolului, eliminările lor urinare fiind crescute în cursul tumorilor suprarenale și mai puțin marcate în hiperplazia suprarenală bilaterală, pe cînd testul de supresie cu dexametazon este negativ.

În raport cu etiologia sindromului Cushing mai pot fi întîlnite și unele manifestări clinice și biologice particulare fiecăreia dintre formele respective.

Din acest punct de vedere un prim criteriu îl constituie momentul apariției primelor manifestări ale sindromului Cushing în raport cu vîrsta copilului, debutul lui precoce fiind caracteristic formelor de origine tumorală corticosuprarenală, în timp ce formele consecutive hiperplaziei corticosuprarenale, ca și cele prin tumoră bazofilă hipofizară, forme de altfel foarte rare la copil, se anunță obișnuit după vîrsta de 7—10 ani.

S-au descris și unele cazuri în etiologia cărora a fost evidențiată inițial o hiperplazie corticosuprarenală, al căror debut s-a anunțat foarte devreme, dar care ulterior s-au însoțit de dezvoltarea în timp a unei tumori hipofizare cu celule cromofobe.

Tumorile corticosuprarenale pot fi puse în evidență cu ajutorul examenelor radiologice, folosindu-se ca metodă retroperitoneul combinat cu examene tomografice și/sau urografice, iar pentru cele hipofizare examenul radiografic al șeii turcești.

Extrem de rar sînt întîlnite în cursul copilăriei și unele forme de origine paraneoplazică, al căror debut se poate instala la orice vîrstă, manifestîndu-se brutal și cu o evoluție rapidă.

În raport cu modalitățile de apariție ale primelor manifestări și al caracterului lor evolutiv, un aspect asemănător, cu debut brutal, urmat de instalarea foarte repede, în cîteva săptămîni, a întregului tablou clinic și continuat apoi de o evoluție tot atît de rapidă, însoțită de un hipercortizolism intens, se anunță obișnuit și formele determinate de un adenocarcinom corticosuprarenal, care vor prezenta, pe lîngă nivelele urinare extrem de crescute amintite ale cortizolului și metabiliților hormonali, în mod asemănător adeomului corticosuprarenal, și o scădere a ACTH-ului plasmatic, precum și lipsa de răspuns și absența frînării la tes-

Scanned with OKEN Scanner

tele cu lizină-vasopresină și dexametazon, sau stimularea prin ACTH.

În hiperplazia corticosuprarenală bilaterală aceste teste sînt de cele mai multe ori normale sau ușor modificate, hipercortizolismul este izolat, iar instalarea manifestărilor de debut și evoluția lor sînt lente și progresive, tabloul clinic complet instalîndu-se în cursul a cîțiva ani.

Un debut asemănător și o aceiași evoluție se întîlnește și în formele determinate de un adenom corticosuprarenal.

Tratamentul sindromului Cushing obligă în primul rînd precizarea cadrului său etiopatogenic, care îi condiționează de altfel atît evoluția cît și prognosticul său. În principal acest tratament este chirurgical, iar prognosticul lor rezervat sau sever, cu deosebire pentru formele evoluate sau de natură canceroasă.

Pentru formele consecutive unor tumori corticosuprarenale, atitudinea terapeutică se adresează în mod electiv extirpării lor, folosind ca metodă suprarenalectomia unilaterală totală, de partea tumorii, eventual bilaterală dacă tumora afectează ambele suprarenale, efectuată după o prealabilă pregătire preoperatorie ce constă din refacerea tulburărilor hidro-electrolitice, combaterea hipertensiunii arteriale, a eventualelor infecții și administrarea de *O'P'—D.D.D.* sau a altor inhibitori ai sintezelor steroizilor în cazurile cu hipercortizolism marcat.

Acest medicament se administrează la început într-o cură de atac în doză de 4—8 g pe zi, în 2—3 prize, timp de 2 săptămîni, urmată apoi de un tratament de întreținere pe o perioadă de 30 de zile, scăzîndu-se progresiv dozele cînd se va introduce și hidrocortizonul pe cale orală, în doză de 10—20 mg, medicamentul fiind totuși greu tolerat de copil.

Postoperator este tot atît de necesară supravegherea în continuare a bolnavului, impunîndu-se administrarea eventuală a medicației substitutive în condițiile apariției unor deficite secretorii cortizolice.

În formele de origine centrală, cu sau fără tumoră hipofizară, este indicată radioterapia sau tratamentul cu izotopi radioactivi, conduită indicată și în tratamentul metastazelor canceroase neabordabile chirurgical, alături de chimioterapia anticanceroasă.

Formele consecutive hiperplaziei suprarenale bilaterale obligă de asemenea în cazurile evoluate efectuarea cît mai extinsă, subtotală sau chiar totală, a suprarenalectomiei bilaterale, asociindu-i-se radioterapia sau tratamentul cu izotopi radioactivi, în condițiile prezenței unei tumori hipofizare. În formele cu hipercortizolism moderat sau preoperator se va putea recurge la *O'P'—D.D.D.*, după schema amintită.

După tratamentul chirurgical și cel asociat lui, dacă acestea și-au găsit o judicioasă alegere și o corectă aplicare, se pot obține rezultate satisfăcătoare, mai ales în cazurile mai puțin evoluate, existînd riscul apariției în timp a metastazelor, pentru formele de natură canceroasă, sau a unor tumori hipofizare în cele datorate hiperplaziei suprarenale bilaterale.

Hiperaldosteronismul. Aldosteronul este principalul hormon mineralo-corticoid secretat de către corticosuprarenale, hiperaldosteronismul reprezentînd astfel acea patologie ce recunoaște drept cauză hipersecreția lui, sau în mod excepțional a unuia sau a unora dintre precursorii lui, respectiv 18-hidroxicorticosteronul, dezoxicorticosteronul și corticosteronul.

Datorită faptului că în cadrul acestui sindrom este afectată activitatea corticosuprarenală privind secreția hormonilor mineralo-corticoizi prin hiperproducția lor, acest sindrom mai este cunoscut și sub denumirea de hipermineralocorticism.

Din punct de vedere patologic, hiperaldosteronismul reunește un grup de manifestări, exprimate în principal de tulburarea metabolismului hidro-electrolitic și a activității cardio-vasculare, renale și neurovasculare, iar în raport cu natura lui recunoaște *o formă primară*, a cărei origine este reprezentată de unele anomalii structurale sau funcționale proprii corticosuprarenalelor, precum și *o formă secundară*, produsă de unii factori stimulatori extracorticosuprarenali.

Formele primare, cunoscute și sub denumirea de *sindrom Conn*, sînt foarte rar întîlnite în cursul copilăriei, în etiopatogenia lor

Scanned with OKEN Scanner

întîlnindu-se cel mai frecvent prezenţa unor tumori benigne cel mai ades unilaterale, mai rar o hiperplazie primară corticosuprarenală de origine necunoscută, formă denumită şi congenitală, precum şi, în mod excepţional, un carcinom corticosuprarenalian sau metastazic.

În aceste forme hipersecreţia aldosteronului ar recunoaşte ca mecanisme patogenice caracteristice prăbuşirea activităţii sistemului renină-angiotensină, determinată de un defect adrenal primar, sau numai tulburarea mecanismelor de control al conexiunii inverse.

Formele secundare, chiar dacă se înregistrează cu o frecvenţă de asemenea foarte rară, cunosc un număr mult mai variat de factori ce pot acţiona din afară asupra activităţii corticosuprarenale şi să determine hipersecreţia aldosteronului, fie prin intervenţia unui singur stimul, fie prin asocierea mai multora.

Din acest punct de vedere, după Conn, citat de Şt. Milcu şi colaboratorii, aceşti factori pot fi expresia : unor anomalii ale sistemului renină-angiotensină, cu sau fără hipertensiune arterială ; unor anomalii legate de secreţia anormală corticotropă cu răspuns pozitiv la supresia cu dexametazon ; sau unor anomalii privind metabolismul potasiului.

În condiţiile fiecăruia dintre aceşti factori, hiperaldosteronismul, apărînd ca o manifestare secundară, poate însoţi diferite stări patologice, din rîndul cărora se desprind în mod particular două categorii de afecţiuni şi anume în principal unele boli renourinare, precum şi o parte dintre bolile ce se însoţesc de un sindrom edematos.

Din rîndul afecţiunilor reno-urinare pot fi enumerate unele nefropatii difuze, boala chistică renală, unele anomalii vasculare şi în mod deosebit stenoza arterei renale, hipertensiunea arterială de origine renală, insuficienţa renală cronică, tumorile secretante de renină, sindromul nefrotic etc., iar din rîndul afecţiunilor ce se însoţesc de un sindrom edematos, ciroza hepatică şi insuficienţa cardiacă congestivă.

Printre cauzele determinante ale unui hiperaldosteronism secundar se mai înscriu şi hemodializa, grefele renale, precum şi unele contraceptive pe bază de estrogeni.

Ca o entitate aparte se conturează hiperaldosteronismul determinat de hiperplazia aparatului juxtaglomerular, cunoscut şi sub denumirea de sindrom Bartter.

Sindromul Bartter se caracterizează astfel ca un hiperaldosteronism secundar, în cadrul căruia hipersecreţia de aldosteron apare drept consecinţa hipersecreţiei de renină, manifestare primară determinată de hiperplazia aparatului juxta-glomerular, ale cărei cauze sînt încă necunoscute.

Din punct de vedere clinic şi biologic acest sindrom se individualizează sub forma unei hipokaliemii idiopatice cu hipocloremie, hiperkaliurie, alcaloză şi hiperaldosteronism, fiind lipsit de creşterea tensiunii arteriale. Aceste tulburări se însoţesc totodată de afectarea însemnată a activităţii tubulare, angajînd şi o importantă întîrziere a creşterii şi dezvoltării copilului.

Formele de hipermineralocorticism determinate de către excesul secretor al precursorilor aldosteronului sînt extrem de rar întîlnite la copil, fiind vorba de unele defecte prin blocarea sintezei lor, determinate de deficitele congenitale ale 11-beta-hidroxilării sau 17-alfa-hidroxilării, capabile să se prezinte prin unele manifestări clinice şi modificări biologice proprii, sau de unele corticosuprarenaloame maligne hipersecretante mai ales de corticosteron.

Manifestările clinice şi tulburările biologice ale hipermineralocorticismului sînt condiţionate în mod direct de excesul secretor al hormonilor mineralocorticoizi, cu deosebire al aldosteronului, care se răsfrînge cu precădere asupra metabolismului hidroelectrolitic şi a activităţilor reno-urinare, cardiovasculare şi neuromusculare, angajînd totodată o întîrziere importantă a creşterii staturo-ponderale şi a dezvoltării ţesutului muscular.

Acest exces secretor se face vinovat îndeosebi de tulburarea permeabilizării şi transportului intracelular al Na la nivelul pompei sodice. În raport cu activitatea renală, aceste efecte se exercită în mod special asupra tubilor renali, interesînd transferul ionic dintre Na şi K. În aceste

Scanned with OKEN Scanner

condiții, diureza Na se realizează pe seama expansiunii mediului extracelular și cel vascular, fiind lipsită astfel de apariția edemelor, dar este condiționată de eliminarea excesivă a potasiului.

Consecutiv acestor tulburări are loc o importantă depletiție a potasiului din organism, recunoscută clinic prin unele manifestări caracteristice cardio-vasculare, reno-urinare și neuromusculare, iar biologic, în mod predominent, prin hiperkaliemia cu hiperkaliuria constant întîlnite. Totodată, tulburările schimburilor hidro-ionice dintre mediul extracelular și cel vascular se fac vinovate cel puțin în parte și de modificarea comportamentului tensiunii arteriale.

În raport cu aceste tulburări, tensiunea arterială este constant crescută, la început moderată și relativ bine tolerată, pentru ca apoi devenind permanentă să evolueze în crize, trădîndu-se prin cefalee, grețuri, stare de neliniște și să se însoțească uneori de complicațiile oculare de tipul retinopatiei hipertensive, sau miocardice.

Din mănunchiul de manifestări caracteristice hiperaldosteronismului și respectiv al depletiției de potasiu, alături de hipertensiunea arterială, se desprind, uneori cu caracter revelator : *poliuria cu nicturie* și *polidipsia compensatorie*, pitresino-insensibile, exagerate de crizele de hipertensiune arterială, ce pun în discuție diagnosticul lor diferențial cu un diabet insipid ; *astenia* și *oboseala musculară*, însoțite adeseori sub forma unor accese de *parestezii* ale musculaturii feței și membrelor ; sau de *manifestările unei tetanii fruste* cu semnele Chvosteck, Weiss și Trousseau pozitive, în ciuda unei calcemii normale, dar probabil consecutivă hipomagneziemiei și alcalozei metabolice ce se alătură celorlaltor tulburări metabolice.

Importante sînt și tulburările pe care le angajează în timp asupra dezvoltării staturo-ponderale și a țesutului muscular.

În hiperaldosteronismul primar lipsesc edemele, fiind prezente numai în formele secundare, ca manifestări caracteristice afecțiunilor determinante ce se însoțesc de edeme, cum sînt ciroza hepatică, sindromul nefrotic sau insuficiența cardiacă congestivă, forme în care de fapt hipokaliemia nu este atît de severă.

Hiperaldosteronismul secundar este anticipat și se însoțește și de manifestările caracteristice ale afecțiunilor sale cauzatoare. Astfel, tabloul său clinic poate fi întregit și de simptomatologia acestor boli, dificultățile cele mai mari de diagnostic survenind totuși în condițiile apariției lui drept consecința unei hipertensiuni arteriale esențiale.

Din acest punct de vedere, hiperaldosteronismul determinat poate însoți fie o hipertensiune arterială esențială malignă, fie o hipertensiune arterială care să răspundă tratamentului dietetic și diuretic. Cu toate că acest tip de formă secundară este foarte rar întîlnit în cursul copilăriei, precizarea lui impune efectuarea totuși a investigațiilor necesare precizării originei hipertensiunii arteriale esențiale, recurgîndu-se la practicarea urografiei, arteriografiei selective, dozarea reninei etc.

Modificările biologice întîlnite în cursul hiperaldosteronismului dețin un loc important în precizarea diagnosticului său, investigațiile necesare adresîndu-se totodată și cauzelor lui, în vederea adoptării unei atitudini terapeutice corespunzătoare.

În favoarea lui pledează modificările umorale caracterizate de sindromul biologic amintit, constînd din : *hipokalemia* cu *hiperkaliurie* accentuată, față de care sînt concordante, în raport cu pragul scăzut al potasemiei, modificările caracteristice EKG ; *alcaloza metabolică ; hipernatremia moderată ; pH-ul neutru sau alcalin al urinii ; creșterea volumului plasmatic ; creșterea nivelelor plasmatice ale aldosteronului*, dozat prin metode radioimune ; *nivelele urinare crescute ale aldosteronului și metaboliților săi* în condițiile unui aport normosodat ; *activitatea scăzută a reninei și angiotensinei II plasmatice* în formele secundare ; *proba de încărcare cu Na negativă* în formele primare dar și în unele secundare.

Diagnosticul diferențial al hiperaldosteronismului se impune în primul rînd cu hipokaliemiile de altă natură întîlnite ades în cursul unor afecțiuni digestive, precum și cu toate afecțiunile ce se însoțesc de hipertensiune arterială.

El mai trebuie efectuat și cu *pseudohiperaldosteronismul*, cunoscut și sub denumirea de *sindrom Liddle*, o eredopatie autozo-

mală dominantă foarte rară, care se caracterizează clinic și biologic prin hipertensiune arterială, hipokaliemie cu hiperkaliurie, hipocloremie și alcaloză, dar cu hipoaldosteronemie și activitatea reninei plasmatice scăzută.

Tratamentul hiperaldosteronismului, pentru formele primare, este chirurgical, constînd din ablația tumorii sau exereza bilaterală subtotală sau totală a suprarenalelor, în condițiile hiperplaziei lor și mai ales după eșecul tratamentului medicamentos preoperator, care va consta din: reechilibrarea hidroelectrolitică, în deosebi a potasiului; un regim desodat; precum și din administrarea de medicamente cu acțiune antialdosteronică, sub supravegherea cel puțin a kaliemiei. Poate fi folosită *aldactona (Spironolactona)*, o dată pe zi, în doză de 5—10 mg/kg corp greutate.

Pregătirea preoperatorie durează în medie 2 săptămîni, intervențiile chirurgicale efectuîndu-se sub protecție cortizonică, a aportului de electroliți și administrarea de *DOCA*, sau de *9-alfa-fluorocortizol*, care vor fi continuate și post-operator, mai ales după suprarenalectomii totale.

Unele din formele consecutive hiperplaziei corticosuprarenale pot beneficia numai de un tratament dietetic, sărac în Na și îmbogățit în K, sau/și medicamentos, cu rezultate totuși variabile și inconstante, însoțite uneori și de efecte secundare. Se poate folosi de asemenea *aldactona*, în dozele amintite mai sus, sub supravegherea kaliemiei, natriemiei și a stării generale a copilului. Reacțiile adverse pe care le poate determina sînt unele erupții cutanate, azotemia, somnolența, stupoarea, ataxia, precum și coma hepatică tranzitorie, iar în timp, instalarea unor efecte androgenice moderate.

Tratamentul formelor secundare impune alegerea unei conduite îndreptate în primul rînd asupra afecțiunilor determinante, în măsura bineînțeles a posibilităților legate de accesibilitatea atitudinei terapeutice celei mai corespunzătoare, căreia i se asociază tratamentul dietetic și medicamentos caracteristic hiperaldosteronismului.

Hiperandrogenia de origine corticosuprarenală. Excesul secretor de hormoni androgeni corticosuprarenali poate fi recunoscut în condiții patologice sub forma unui *sindrom suprarenogenital*, denumit și *adrenogenital*, care în cursul copilăriei, în raport cu etiopatogenia și debutul său, se diferențiază într-o *formă congenitală* și *o formă a copilului*, particularizîndu-se clinic și în raport cu fiecare sex.

Sindromul adrenogenital congenital. Este datorat unor defecte enzimatice înăscute din lanțul de sinteză al cortizolului, constituindu-se ca o eredopatie familială cu mod de transmitere autozomal recesiv.

Din punct de vedere patogenic el recunoaște drept cauză esențială un defect înăscut în una din enzimele specifice lanțului de sinteză a cortizolului. Acest deficit blocînd la unele nivele hormonogeneza corticosuprarenală, va determina în principal o hipocortizolemie, capabilă să declanșeze în mod reactiv o creștere însemnată a secreției de ACTH. Hipersecreția de ACTH la rîndul ei se face vinovată în continuare de hiperplazia corticosuprarenalelor, proces în care este indispensabilă prezența cromatinei bucale și uneori a cariotipului. Datorită asocierii constante a hiperplaziei corticosuprarenalei, acest sindrom mai este denumit și *hiperplazia congenitală a corticosuprarenalelor*.

Totodată, hipersecreția de ACTH va induce și stimularea sintezei unor precursori ai hormonilor corticosuprarenali neafectați de blocurile constituite de către deficitul enzimatic interesat.

Defectele cunoscute ce interesează una din enzimele lanțului cortizolului sînt în număr de 5 și anume: *20—22 desmolaza* și *delta 5—3 beta-01-dehidrogenaza*, de la nivelul precursorilor delta-5-pregnolon; *17-hidrolaza* de la nivelul progesteronului și corticosteronului (B); *11-beta-hidroxilaza* de la nivelul 11-deoxicortizol (S) și 11-deoxicorticosteron (DOC); *21-beta-hidroxilaza* de la nivelul 17-hidroxiprogesteronului, defect a cărui frecvență genică este, după P. C. Sizonenko de 1 : 35, iar cea homozigotă de 1 : 5 000.

În rîndul acestor defecte enzimatice se înscrie și deficitul *în 18-hidroxilază*, care interesează în exclusivitate sinteza aldosteronului, corespunzînd din punct de vedere clinic deficitului izolat de aldosteron, mani-

festat prin sindromul pierderii de sare al nou-născutului.

Fiecăruia dintre aceste defecte enzimatice îi corespund excese şi deficite hormonale caracteristice, însoţite de manifestări clinice şi biologice individualizate, care în raport cu aceste anomalii se vor prezenta într-o anumită varietate de forme clinico-biologice.

Cum aceste anomalii secretorii se produc încă din cursul vieţii intrauterine, odată cu apariţia activităţii corticosuprarenalelor, iar unii dintre precursorii sau metaboliţii hipersecretaţi au o capacitate virilizantă marcată, ei vor putea determina la fete încă din perioada fetală o ambiguitate sexuală, iar la băieţi o macrogenitosomie precoce.

Acţiunea lor virilizantă se poate exercita în mod variat, după cum în raport cu blocurile hormonale instituite, ea poate să şi lipsească, sau să apară ca o unică manifestare, ori să se asocieze cu un sindrom de pierdere de sare cu sau fără hipertensiune arterială.

Hiperplazia virilizantă pură este denumită şi *sindromul Marehand-Wilkins;* virilismul asociat cu pierdere de sare, *sindromul Debré-Fibiger;* iar cel asociat cu hipertensiune arterială *sindromul Bongiovani-Eberlein;* pe cînd deficitul de 20-22-desmolază, *hiperplazia lipoidă a corticosuprarenalelor,* datorită modificărilor sale histopatologice caracteristice.

Defectul 21-hidroxilazei, sau blocul 21-hidroxilării, este defectul enzimatic înăscut cel mai frecvent întîlnit. Virilizarea este constantă şi prezentă adeseori de la naştere, îmbrăcînd o expresivitate variată, fie în cadrul unor forme pure, fie însoţindu-se de un sindrom de pierdere de sare. Rareori i se mai pot asocia melanodermia, crizele hipoglicemice, sau unele episoade febrile inexplicabile.

În cazuri extreme, la fete, virilizarea poate realiza un pseudohermafroditism feminin pe diferite aspecte, de cele mai multe ori prin fuzionarea labiilor mari şi simularea unei criptorhidii cu hipospadias, sinusul urogenital deschizîndu-se la baza unui clitorix hipertrofiat.

Ulterior, în cursul perioadei de copil mic, chiar şi în cazurile mai puţin manifeste la naştere, virilismul se va evidenţia prin apariţia pilozităţii pubiene şi axilare, precum şi prin accelerarea creşterii taliei în ciuda faptului că în final înălţimea acestor copii este mai mică, precum şi a maturizării osoase, sau a dezvoltării ţesutului muscular, în foarte rare cazuri aceste manifestări debutînd mai tîrziu, spre perioada pubertară.

La băieţi, virilismul poate fi recunoscut prin instalarea precoce a macrogenitozosomiei, în rare cazuri chiar de la naştere şi apariţia foarte devreme a caracterelor sexuale secundare.

Modificările biologice survenite, prin intermediul cărora se precizează de fapt diagnosticul acestui defect, constau din prezenţa încă din prima lună de viaţă, la valori foarte crescute a 17-cetosteroizilor urinari şi a pregnantiolului, peste 0,1—0,3 mg pe zi, pînă la peste 10 mg la vîrsta şcolară, pe cînd nivelele urinare ale 17-hidroxicorticosteroizilor sînt scăzute sau normale. Sînt crescute de asemenea şi nivelele plasmatice ale ACTH-ului, alături de cele ale 17-cetosteroizilor şi testosteronului, cortizolemia fiind scăzută sau normală.

Evoluţia spontană a acestor forme este agravată, în cazurile respective, de către asocierea sindromului pierderii de sare şi eventualele crize hipoglicemice, pînă la pierderea copilului, foarte devreme.

În formele de virilism pur, ea poate conduce în final la accelerarea creşterii şi dezvoltării musculare, precum şi la dezvoltarea în continuare a hirsutismului şi a maturizării precoce sexuale, angajînd la fete scleroza chistică a ovarelor, iar la băieţi aspermogeneza.

Tratamentul acestei anomalii, în formele asociate cu hipoaldosteronism, se adresează, într-o primă etapă, unor măsuri de urgenţă şi apoi celui substitutiv, o aceiaşi atitudine de urgenţă impunînd-o şi crizele hipoglicemice.

Tratamentul virilizării trebuie să urmărească în primul rînd reducerea hipersecreţiei ACTH-ului legată de deficitul secretor privind sinteza cortizolului, în acest scop administrîndu-se prin tatonare *cortizonul* sau *hidrocortizonul,* pe cînd cel al ambiguităţii sexuale, o atitudine chirurgicală corectivă şi funcţională.

Scanned with OKEN Scanner

Defectul 11-beta-hidroxilazei, sau blocul 11-beta-hidroxilării, este mult mai rar întîlnit, tabloul lui clinic fiind predominat de manifestările unei virilizări asociate în jumătate din cazuri cu hipertensiunea arterială, care se instalează pe parcursul evoluţiei bolii, datorită hipersecreţiei de deoxicorticosteron, putîndu-i-se uneori asocia şi unele episoade sau crize hipoglicemice.

Virilizarea este constantă şi progresivă, putînd fi prezentă de la naştere prin masculinizarea organelor genitale la fete încă din perioada fetală, sau să apară mai tîrziu, printr-o macrogenitosomie instalată precoce şi o dezvoltare precoce a caracterelor sexuale.

Această anomalie îşi precizează originea defectului său enzimatic prin prezenţa foarte crescută a 17-hidroxicorticosteroizilor urinari, a 17-cetosteroizilor, a tetrahidro-deoxicorticosteronului şi a steroizilor 11-dezoxigenaţi, în timp ce eliminarea cortizolului şi a metaboliţilor săi este scăzută sau normală.

Tratamentul defectului enzimatic se adresează unei medicaţii frenatoare a mineralocorticismului, realizîndu-se cu ajutorul *dexametazonei* sau a *hidrocortizonului,* combaterii hipertensiunii şi a hipopotasemiei, precum şi ameliorării tulburărilor gonadice, folosindu-se testosteronul şi, în perioada apariţiei caracterelor sexuale secundare, estrogenii.

Defectul în delta-5-3-beta-01-dehidrogenază, în raport cu celelalte defecte enzimatice ale lanţului de sinteză a cortizolului, nu este atît de rar întîlnit şi nici atît de sever, chiar dacă se însoţeşte în mod constant de un sindrom de pierdere de sare, care în unele cazuri se poate constitui drept cauză de moarte.

Sugarii de sex masculin se pot naşte cu unele defecte sau cu o incompletă masculinizare, caracteristice unui pseudohermafroditism masculin, pe cînd fetele au integre organele genitale, după naştere virilizarea manifestîndu-se moderat şi la diferite vîrste.

Modificările biologice caracteristice constau din excesul excretor urinar al DHA şi a altor steroizi în delta-5, creşterea moderată a 17-cetosteroizilor, iar eliminarea aldosteronului şi a metaboliţilor săi scăzută.

Tratamentul se adresează în principal corectării tulburărilor electrolitice şi a deficitului în aldosteron şi mai puţin a excesului moderat al androgeniei, care se poate corecta chiar spontan.

Defectul în 17-hidroxilază, sau blocul 17-hidroxilării, este extrem de rar întîlnit, caracterizîndu-se la băieţi printr-un pseudohermafrodism de grade variate şi un hipergonadism interesînd atît fetele cît şi băieţii, prin absenţa pubertăţii şi prezenţa uneori a ginecomastiei la băieţi, cărora li se asociază hipertensiunea arterială.

Defectul în 20-22-desmolază mai poartă denumirea de *sindrom Prader* şi *Gurtner,* sau de *hiperplazia suprarenală lipoidă.* Este vorba de o eredopatie extrem de rar întîlnită, evoluînd ca o insuficienţă suprarenală acută foarte gravă, ale cărei manifestări sînt predominate de simptomatologia sindromului de pierdere de sare, însoţită uneori de o pigmentaţie cutanată şi unele anomalii înăscute ale organelor genitale externe. Nou-născuţii, indiferent de sexul lor, vor prezenta unele anomalii ale organelor lor genitale, de tip feminin , sau ambigu, cu cromatină nucleară şi cariotip caracteristic tipului gonadic, datorită absenţei sintezei androgenilor corticosuprarenali.

Din punct de vedere histopatologic corticosuprarenalele sînt hiperplaziate şi infiltrate de un ţesut lipoid, de unde acestui sindrom îi derivă de fapt şi denumirea respectivă.

Sindromul andrenogenital al copilului. Recunoaşte în cele mai multe din cazuri o origine tumorală, fiind descris din această cauză în cadrul tumorilor virilizante şi feminizante ale corticosuprarenalelor. Mai poate fi determinat şi de unele hiperplazii corticosuprarenale constituite după naştere.

În raport cu caracterul secretant al tumorilor respective, acest sindrom, nu rareori, se poate însoţi şi de o hipertensiune arterială sau de manifestările caracteristice sindromului Cushing, pe lîngă manifestările proprii tumorilor respective sau ale altor anomalii, după cum aceste tumori pot fi cauza unui hipermineralocorticism pur, a unui hipercortizolism predominent, mai rar întîlnit, sau a unei hiperandrogenii, tumorile

Scanned with OKEN Scanner

virilizante fiind cele mai frecvente, iar cele feminizante extrem de rare.

Aceste tumori sînt foarte rare şi se întîlnesc aproape în exclusivitate la fete. Ele pot fi de natură benignă sau malignă, determinînd astfel tulburări însemnate ale secreţiei celor trei serii de hormoni corticosuprarenali, fie prin hipersecreţia cu predominenţă a unei singure serii, fie prin asocierea lor, cum se întîmplă obişnuit în cursul carcinoamelor, în care domină totuşi manifestările hipercortizolismului.

Asocierea acestor tulburări secretorii hiperandrogenice este mai frecvent întîlnită, recunoscînd drept cauză corticosuprarenalomul, ale cărui manifestări clinice proprii sînt şterse sau lipsesc.

Caracterul primitiv sau secundar al tumorilor se recunoaşte pentru formele secundare prin prezenţa şi a altor metastaze concomitente cu patologia hiperandrogeniei, iar pentru tumorile corticosuprarenale cu evoluţie malignă prin participarea în raport cu diseminările constituite şi a altor aparate sau organe.

Tumorile virilizante, întîlnite de altfel cel mai ades, au în general un caracter malign şi pot fi recunoscute prin manifestările lor încă de la naştere, sau obişnuit în perioada de copil mic, interesînd în mod deosebit fetele, printr-un pseudohermafrodism feminin de diferite aspecte, iar la băieţi, de cele mai multe ori, printr-o pseudopubertate precoce, şi rareori printr-o ginecomastie.

Manifestările clinice ale hiperandrogeniei de origine corticosuprarenală se *fac cunoscute* în general *la fete* prin unele procese de virilizare, care, în condiţiile constituirii ei din perioada fetală, realizează sub diferite aspecte un *pseudohermafrodism feminin*, chiar dacă nu poate fi recunoscut de la naştere, masculinizarea organelor genitale petrecîndu-se în limitele cariotipului feminin şi a cromatinei bucale.

Apariţia ei ulterioară se va manifesta tot prin unele procese de masculinizare, antrenînd şi unele tulburări în instalarea pubertăţii, pentru ca după vîrsta pubertară proceselor de masculinizare să li se asocieze şi unele manifestări de defiminizare.

În raport cu intensitatea proceselor de masculinizare şi a manifestărilor caracteristice ale pseudohermafrodismului feminin la fete, Prader descrie 5 tipuri de virilizare, de la tipul I de o importanţă variabilă, recunoscut uneori de la naştere, rezultînd din hipertrofia izolată a clitorixului, pînă la tipul V, cel mai evoluat, în care masculinizarea este completă, constînd din hipertrofia marcată a clitorixului, simulînd un penis, cu prepuţ circumferenţial şi extremitatea sa distală în formă de gland, la capătul căruia se deschide uretra, vaginul fiind situat mai sus, în afara sau chiar în uretră, iar labiile mari mult hipertrofiate, unite între ele, de aspect asemănător scrotului.

Aceste tipuri de virilizare sînt întîlnite în formele în care procesele de masculinizare sînt intense şi au loc în perioada fetală, fiind prezente încă de la naştere.

Hiperandrogenia din cursul vieţii intrauterine se poate face cunoscută chiar şi mai tîrziu, aşa cum se poate întîmpla şi în cursul formelor de origine tumorală, instalîndu-se în perioada de vîrstă mică şi preşcolară prin unele anomalii ale organelor genitale externe, reprezentate de hipertrofia clitorixului, dezvoltarea exagerată a labiilor mari, cu pigmentarea lor şi asocierea hirsutismului, a pilozităţii pubiene şi axilare, a accentuării creşterii staturale, deşi în final talia acestor fete rămîne mai mică, precum şi a maturizării precoce a vîrstei osoase.

Apariţia virilizării în perioada prepubertară sau în cursul pubertăţii se anunţă prin întîrzierea instalării ei complete, însoţită chiar din această etapă de unele manifestări de defeminizare remarcate de dispariţia adipozităţii de tip ginoid, micşorarea sînilor, tulburările ciclului menstrual, hipotrofia uterului, precum şi de unele simptome de masculinizare ce constau din hipertrofia clitorixului, pigmentarea labiilor mari, apariţia hirsutismului, îngroşarea vocii, hipertrofia ţesutului muscular, prezenţa seboreii şi a acneii juvenile, precum şi uneori a alopeciei.

Pot fi semnalate şi unele tulburări comportamentale şi ale afectivităţii.

Atunci cînd, în rare cazuri, obişnuit în formele tumorale maligne, hiperandrogenia se însoţeşte şi de un hipercortizolism sau/şi de un hipermineralocorticism, alături de

Scanned with OKEN Scanner

manifestările caracteristice virilizării, este prezentă, sau apare în cursul evoluţiei şi simptomatologia proprie excesului secretor respectiv.

Evoluţia sindromului adrenogenital la fete este condiţionată nu atît de hipersecreţia hormonilor androgeni, cît mai ales de natura şi evoluţia tumorilor determinante, precum şi de către eventualele asocieri secretorii din partea celorlaltor serii de hormoni corticosuprarenali.

La băieţi, chiar dacă hiperandrogemia se instalează din perioada fetală, manifestările sindromului adrenogenital apar mai tîrziu, rareori remarcîndu-se la naştere un hirsutism sau o dezvoltare mai accentuată a penisului.

Mai tîrziu, virilizarea se manifestă printr-o *pseudopubertate precoce*, apărută la diferite vîrste, înaintea pubertăţii obişnuite, căreia i se asociază o accelerare a creşterii taliei şi a maturizării osoase. Este de subliniat totuşi faptul că tumorile virilizante la băieţi se întîlnesc în mod excepţional.

Diagnosticul acestui sindrom se precizează prin intermediul investigaţiilor biologice, cu ajutorul cărora hiperandrogenia corticosuprarenală de origine tumorală trebuie diferenţiată de hiperplazia congenitală corticosuprarenală, reprezentată prin diferitele blocuri amintite, precum şi de alţi factori capabili să determine o patologie asemănătoare. Este necesară totodată şi precizarea naturii acestor tumori.

Modificările biologice ale hiperandrogeniei din cursul tumorilor virilizante corticosuprarenale constau din creşterea semnificativă a nivelelor plasmatice şi urinare ale testosteronului, precum şi a 17-cetosteroizilor urinari, cărora li se alătură, de obicei în formele maligne, şi modificările biologice caracteristice hipercortizolismului sau/şi ale hiperaldosteronismului.

Tratamentul tumorilor virilizante corticosuprarenale este în primul rînd chirurgical, constînd din ablaţia tumorii şi chiar exereza unilaterală a corticosuprarenalei, efectuîndu-se după o prealabilă pregătire necesară combaterii şi reducerii hipercortizolismului sau a aldosteronismului eventual asociate, care va fi continuat şi post-operator prin administrarea regresivă a dozelor de medicamente substitutive ce au fost date preoperator.

FEOCROMOCITOMUL

Medulosuprarenalele îşi exercită activitatea lor secretorie în mod cu totul separat de cea corticosuprarenală, individualizîndu-se ca o glandă endocrină cu funcţii distincte şi independente de cele caracteristice cortexului suprarenal.

Consecutiv secreţiilor lor *în catecolamine*, specifice totodată şi sistemului nervos simpatic, de fapt oricărui ţesut acolo unde sînt prezente celulele cromafine mature, rolul medulosuprarenalelor în organism este mai puţin delimitat, deoarece producţia lor în catecolamine este mai scăzută în raport cu capacitatea şi activitatea secretorie ale acestor ţesuturi.

Aşa cum s-a mai arătat, activitatea secretorie medulosuprarenală se intrică şi se compensează cu cea a sistemului nervos simpatic, confruntîndu-se şi cu unele din manifestările caracteristice tulburărilor lor secretorii. Urmare acestor relaţii, patologia medulosuprarenalelor poate fi mai greu definită, chiar şi din punct de vedere biologic, atunci cînd tulburările lor secretorii sînt expresia unei insuficienţe medulosuprarenale, ca urmare probabil compensărilor rezultate din partea acestor ţesuturi cu celule cromafile.

Astfel, din cadrul patologiei proprii medulosuprarenalelor pot fi individualizate numai acele tulburări, dovedite şi prin argumente histologice, legate de activitatea lor hipersecretorie în catecolamine, consecutivă în cursul copilăriei unor procese tumorale medulosuprarenale reprezentate de feocromocitom, hiperplazia medulosuprarenală în această perioadă de viaţă fiind, se pare, neîntîlnită.

Acest tip de tumoră caracteristic întregului ţesut cromafin se poate dezvolta, în raport cu originea embriologică, regăsindu-l sub forma unor neuroblastoame, ganglioneuroblastoame, sau ganglioneuroame, tumori cu caracter benign sau malign şi la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul țesutului nervos simpatic, neuroganglionar sau paraganglionar.

Indiferent de sediul unde se dezvoltă aceste tumori, ele dețin o trăsătură comună, un același comportament legat de tulburările pe care le determină în metabolismul catecolaminelor, în hiperproducția lor, avînd din acest punct de vedere și numeroase trăsături comune privind manifestările lor patologice, în primul rînd hipertensiunea arterială.

Feocromocitomul este o tumoră cromafină, aproape în exclusivitate benignă, caracteristică țesuturilor cu celule cromafine, cu cea mai frecventă localizare la nivelul medulosuprarenalelor, putînd să apară astfel ca o tumoră medulosuprarenală izolată și sporadică pînă în 70% din cazuri.

În afara localizării lui medulosuprarenale, el se mai poate dezvolta și de-a lungul lanțului arterei mezenterice, sau al bifurcației ei, după cum mai poate fi regăsit perimedulosuprarenal, la nivelul vezicii urinare și în peretele ureterelor, sau intratoracic și în regiunea cervicală.

Formele extramedulosuprarenale sînt citate într-o proporție de pînă la 30% din cazuri, iar cele multiple pînă la 1/4 din ele.

Obișnuit, feocromocitomul este situat unilateral și afectează mai frecvent medulosuprarenala dreaptă, incidența lui bilaterală fiind raportată într-o proporție de pînă la 20%.

Feocromocitomul se poate însoți și de unele tumori neurofibromatoase, fiind raportat sporadic ca asociat și sindromului Hippel-Lindau, după cum mai poate coexista cu carcinomul de tiroidă, respectiv sindromului Sipple și de paratiroide, sau cel medular, sau să însoțească și alte facomatoze, îndeosebi boala Recklinghausen sau sindromul Strurge-Weber-Krable.

Feocromocitomul adeseori apare ca o afecțiune familială, recunoscîndu-li-se acestor forme o origine genetică cu mod de transmitere autozomal dominant, manifestat mai ales ca un feocromocitom multiplu.

Chiar dacă incidența lui este rară, nu este totuși de neglijat la copil, afectînd cu o anumită predominență băieții.

Manifestările lui clinice pot surveni în orice perioadă a copilăriei, mai rare ori înainte de vîrsta școlară, fiind citate și cazuri cu debut din perioada neo-natală sau de sugar mic.

Debutul și evoluția de fapt a acestor manifestări sînt condiționate de intensitatea excesului secretor în catecolamine și de caracterul lui continuu sau episodic, iar simptomatologia sa revelatoare de semnele unei hipertensiuni arteriale permanente sau/și paroxistice.

Crizele paroxistice hipertensive putînd evolua și pe fondul unei hipertensiuni permanente, sînt favorizate în apariția lor de stările emoționale, schimbările brusce ale poziției capului, actul micțiunii, unele manevre din cursul examenului medical, sau de către frig. Ele au de obicei o durată de cîteva minute, dar și de cîteva ore uneori, și constau din : cefalee ; palpitații ; tahicardie ; crize sudorale sau alte manifestări vasomotorii, îndeosebi ale feței și extremităților, marcate de colorarea lor violacee în alternanță cu paloarea ; poliurie ; vărsături ; grețuri ; colici și dureri abdominale sau retrosternale ; tulburări ale ritmului respirator și de vedere ; anxietate ; apărute mai ales în formele complicate cu o encefalopatie hipertensivă, cînd li se pot asocia starea de agitație, convulsiile, cecitatea și chiar coma. Totodată crizele foarte severe mai pot evolua și spre o insuficiență cardiacă de inimă stîngă și să sfîrșească printr-un edem pulmonar acut.

În cursul acestor crize tensiunea arterială poate înregistra nivele foarte crescute, atît valorile ei maxime cît și cele minime.

Între crizele paroxistice, starea generală a copilului poate fi nemodificată, desfășurîndu-se în condiții normale, sau să se însoțească numai de unele tulburări constînd din o poliurie cu polidipsie.

Alteori, în formele cu hipertensiune arterială permanentă, ea poate fi mai mult sau mai puțin modificată, remarcîndu-se, în contrast cu păstrarea apetitului, o scădere importantă în greutate a copilului, pînă la caşexie, oprirea creșterii staturale și instalarea progresivă a unei insuficiențe cardiace cu modificări oculare însemnate, puse în evidență prin examenul fundului de ochi.

În formele cu secreție marcată a adrenalinei pot fi întîlnite și unele manifestări clinice și biologice ale diabetului zaharat

Scanned with OKEN Scanner

sau o stare subfebrilă sau febrilă trenantă, cărora să li se alăture şi modificările biologice caracteristice unor procese inflamatorii, care pot să apară şi în perioadele dintre crize.

Prezenţa unor astfel de crize hipertensive ca şi descoperirea întîmplătoare a unei hipertensiuni arteriale obligă întotdeauna suspectarea şi cercetarea feocromocitomului.

Diagnosticul feocromocitomului şi diferenţierea lui de alte tumori secretante de catecolamine se realizează prin punerea în evidenţă a modificărilor biologice caracteristice, enunţate în prima parte a acestui capitol.

Caracterizîndu-se printr-o hipersecreţie extrem de marcată a adrenalinei şi noradrenalinei, acest exces secretor poate fi recunoscut şi prin nivelele lor urinare foarte crescute şi ale metaboliţilor lor urinari, cum sînt ac. manilvandelic (VMA) şi unii derivaţi metoxilaţi, cu caracter permanent în formele cu hipertensiune constantă şi la 2—3 ore după crizele de hipertensiune în formele paroxistice, pe cînd nivelele dopaminei şi a metabolitului său, ac. homovanilic (HVA), se găsesc obişnuit în limite normale, exceptînd formele maligne ale feocromocitomului. Dopamina şi HVA sînt crescute în mod constant în neuroblastoame.

Sînt de asemenea mult crescute şi nivelele plasmatice ale catecolaminelor circulante. Testele farmaceutice cu regitină fiind destul de riscante pentru bolnav, îşi au o indicaţie foarte limitată şi anume în forme în care nivelele urinare ale catecolaminelor şi metaboliţilor lor sînt constant normale sau uşor crescute, iar tensiunea arterială sub 160 mmHg.

Paralel mai poate fi întîlnită o hiperglicemie moderată cu glicozurie inconstantă, proba hiperglicemiei provocate demonstrînd o curbă caracteristică unui paradiabet. Aproape constant se întîlneşte şi o poliglobulie.

Cercetarea palpatorie a unei tumori intraabdominale, urografia intravenoasă asociată cu tomografia, arteriografia selectivă, flebografia suprarenaliană retrogradă, pneumoperitoneul, cu multă prudenţă, sînt investigaţii foarte preţioase pentru precizarea şi localizarea feocromocitomului, în vederea aplicării tratamentului chirurgical corespunzător.

Diagnosticul diferenţial al feocromocitomului, într-o primă etapă, se impune cu toate afecţiunile însoţite de hipertensiune arterială şi mai ales cu formele esenţiale de hipertensiune arterială cu manifestări paroxistice.

Totodată el trebuie făcut şi cu celelalte tumori neurale secretante de catecolamine, îndeosebi cu neuroblastomul, una dintre cele mai frecvente tumori ale copilului, ale cărei manifestări clinice sînt apropiate feocromocitomului dar de care se diferenţiază prin caracterul diferit al catecolaminelor secretate în exces, reprezentate de dopamină şi noradrenalină şi metaboliţii lor rezultaţi.

Tratamentul feocromocitomului este chirurgical, intervenţia de îndepărtare a tumorii practicîndu-se cît mai repede posibil, după o pregătire prealabilă a bolnavului, realizată timp de o săptămînă prin administrarea *fenoxibenzaminei* în doză de 1 mg/kg corp şi în 24 ore, un alfa-blocant adrenergic.

Intervenţia chirurgicală se va efectua sub o anestezie bine controlată şi monitorizată, prăbuşirea eventuală a tensiunii arteriale în momentul îndepărtării tumorii combătîndu-se prin refacerea patului vascular cu ajutorul transfuziilor de sînge sau plasmă, efectuate chiar înaintea operaţiei şi administrarea cu prudenţă a *metaraminolului*.

Crizele de hipertensiune posibile din cursul intervenţiei vor fi combătute cu *phentolamină (Regitine)*, iar tulburările de ritm cardiac, cu *xilocaină* 1%, sau la nevoie cu *propanolol* administrat i.v.

După intervenţia chirurgicală, dacă nu apar unele complicaţii, evoluţia bolnavilor este în general bună.

În lipsa tratamentului chirurgical această evoluţie are un caracter nefavorabil agravat de crizele paroxistice.

Formele maligne şi cu metastaze, inoperabile, vor fi supuse unui tratament medical şi röentgenterapiei, apelîndu-se la medicaţia blocantă alfa-adrenergică de tipul *fenoxibenzaminei* şi la betaadrenergicele de tipul *propanololului*.

Scanned with OKEN Scanner

În același scop mai poate fi folosită și *alfametildopa (Dopegyt)* în doze de 0,25—0,50 g în 24 de ore.

Crizele paroxistice de hipertensiune arterială pot fi mai bine stăpînite cu *phentolamina (Regitine)* administrată i.v. în doză de 3—7 mg, care este însă greu tolerată de copil în condițiile unui tratament de durată și cu administrare pe cale orală.

Patologia gonadelor și unele afecțiuni ale organelor genitale

Sînt reunite în acest grup o categorie de afecțiuni care privesc pe de o parte unele dezordini ale activității hormonale a gonadelor, alături de unele anomalii privind diferențierea sexuală și unele aspecte ale patologiei pubertății, iar pe de altă parte unele boli și anomalii mai importante ale organelor genitale la băieți și fete.

Descrierea într-un capitol comun a unor boli ce afectează activitatea gonadică cu unele anomalii și afecțiuni ale organelor genitale s-a impus din mai buna cuprindere a unei patologii variate interesînd o aceeași sferă, chiar dacă o parte din rîndul ei nu recunoaște o tulburare de natură endocrină.

Importanța acestei patologii derivă nu numai din frecvența ei relativă cu care se confruntă în cursul copilăriei ci și din diversitatea cauzelor ei determinante și a formelor prin care se manifestă, precum și din necesitatea aplicării unor măsuri terapeutice de prevenire și combatere a unor asemenea dezordini sau de corectarea eventuală a unora dintre aceste anomalii.

În raport cu debutul aparent al manifestărilor ei, această patologie poate fi recunoscută fie de la naștere, ca urmare a unor anomalii înăscute, fie pe parcursul copilăriei sau a perioadei de maturizare sexuală, grăbind-o sau amînînd-o.

Acordînd importanța cuvenită dezordinilor endocrine, în prima parte a acestui capitol vor fi prezentate aspectele semnificative ale patologiei gonadelor întîlnită în cursul copilăriei, fiind descrise apoi și unele anomalii și afecțiuni, înăscute sau dobîndite, ale organelor genitale.

PATOLOGIA GONADELOR

Vor fi prezentate în cadrul acestei patologii unele afecțiuni legate de disfuncțiile gonadelor, organe endocrine periferice cu activitate hormonală recunoscută din perioada embriofetală, a căror influență este continuată în perioadele copilăriei asupra creșterii și dezvoltării somatice, conturîndu-se spre pubertate și apoi, cu pregnanță, asupra proceselor dezvoltării și maturizării sexuale, precum și asupra întreținerii acestei activități în perioadele de vîrstă ulterioare.

Activitatea secretorie a gonadelor, diferențiată în raport de sex, este reprezentată pentru băieți de către secrețiile hormonale ale testiculelor, iar la fete de către cele ale ovarelor, pentru a realiza drept scop final la vîrsta adultă asigurarea desfășurării normale, pentru sexul masculin, a spermatogenezei și la femei, a ovulației, necesare procreării ființei umane.

Activitatea secretorie a gonadelor în cursul copilăriei este subordonată stadiului lor de dezvoltare, parcurgînd o evoluție în concordanță cu procesele creșterii și dezvoltării întregului organism. Totodată ea este corelată factorilor hipofiziotropi, respectiv axului hipotalamo-hipofizaro-gonadic, interferîndu-se prin relații strînse și cu activitatea secretorie a altor glande endocrine periferice. Această activitate se subordonează și unor factori de influență neuro-psihici afectivi și comportamentali, sau de mediu și sociali.

Activitatea secretorie a gonadelor diferențiindu-se în raport de sex, individualizarea sexului apare ca o consecință firească petrecută din momentul fecundării oului, drept

urmare a determinării ei genetice, realizată prin împerecherile de cromozomi sexuali caracteristici fiecărui sex, pentru ca în continuare procesele dezvoltării sexuale normale să poată fi influenţate şi de alţi factori particulari perioadelor embriofetală sau pubertară.

Din momentul fecundării are loc şi determinarea sexului genetic, expresie a gonozomilor caracteristici fiecărui sex, oul lipsit de cromozomii sexuali fiind neviabil.

Sexul genetic este determinat pentru partea femeiască de către cuplul de cromozomi XX, iar pentru sexul bărbătesc de către cel XY, gonozomul al doilea X fiind astfel hotărîtor în geneza ovarelor, iar cel Y în a testiculelor.

Aceşti cromozomi sexuali sînt prezenţi în toate celulele organismului, putînd fi identificaţi astfel cu ajutorul cariogramei şi idiogramei.

Alături de aceste metode folosite în precizarea cariotipului, stabilirea sexului genetic se poate realiza mai uşor cu ajutorul testului Barr, sau de punere în evidenţă a corpusculului sau corpusculilor Barr.

Prin intermediul lui poate fi pusă în evidenţă cromatina sexuală specifică unui cromozom X suplimentar, prezintă aproape constant la femei în nucleul celulelor, mai ales neuronale, care sînt recoltate obişnuit pentru efectuarea testului de la nivelul mucoasei jugale prin raclare simplă cu spatula şi colorate apoi pe frotiul întins cu violet de cresil sau aceto-orceină.

În perioada embriofetală dezvoltarea şi diferenţierea sexuală parcurge trei etape importante.

În primele 5 săptămîni de viaţă intrauterină embrionul îşi exprimă diferenţierea sa sexuală numai prin intermediul *sexului genetic* reprezentat de către echipamentul său genetic, prin cel de al doilea gonozom specific X sau Y.

După a 37-a zi de viaţă embrionară are loc şi determinarea *sexului gonadic* prin formarea gonadei primordiale cu structură ambosexuală care va evolua în săptămînile următoare spre o gonadă unisexuală, testicul caracteristic sexului bărbătesc şi ovarul celui femeiesc, ca urmare a acţiunii induse genetic de către gonozomul specific, sexul gonadic definindu-se abia după a 8-a săptămînă de viaţă a embrionului.

În etapa imediat următoare are loc şi diferenţierea canalelor genitale, determinîndu-se astfel *sexul gonoforic intern.*

Canalele Wolff şi Müller, prezente încă din săptămîna a 8-a atît la fete cît şi la băieţi, au pînă în această etapă o structură ambosexuală, pentru ca odată cu definirea sexului gonadic, respectiv după a 8-a săptămînă de viaţă, la băieţi canalele Müller să se atrofieze şi să se dezvolte canalele Wolff, sub influenţa unor factori inductori testiculari demonstraţi experimental de Jost, iar la fete, în absenţa acestor factori, cele Wolff să se atrofieze şi să se dezvolte canalele Müller.

Definirea sexului masculin implică în aceste condiţii prezenţa obligatorie a activităţii secretorii a testicului încă din această perioadă, exprimată de factorii pe care îi elaborează cu rol, pe de o parte, de inhibare a canalelor Müller şi de virilizare, iar pe de altă parte, a tractului genital masculin intern şi apoi extern.

În această etapă embriofetală are loc şi dezvoltarea organelor genitale externe din tuberculul anterior şi plicile laterale ale zonei genitale, delimitîndu-se după a 3-a şi pînă în a 5-a lună de viaţă intrauterină şi *sexul genital extern*, care pînă în această perioadă a avut o structură comună pentru ambele sexe.

La băieţi, sub influenţa hormonilor androgeni secretaţi de către testicul fetal, tuberculul anterior se va diferenţia dezvoltîndu-se ca penis, iar plicile sau mugurii laterali, în burse scrotale, *pe cînd la fete*, în mod pasiv, mugurele anterior se va dezvolta formînd clitorixul, iar cei laterali, labiile mici şi mari precum şi vulva.

În absenţa diferenţierii testiculare, tuberculul genital nu se va transforma în penis, iar mugurii laterali nu vor fuziona pentru a forma punga scrotală.

Maturizarea sexuală petrecută în perioada pubertară defineşte totodată şi *sexul hormonal-pubertar* determinat de maturizarea specifică în raport de sex a gonadelor, capabile din această etapă să secrete în mod diferenţiat hormonii sexuali care vor definitiva caracterele sexuale specifice fiecărui

Scanned with OKEN Scanner

sex şi să producă apoi spermatozoizii şi respectiv ovulii, elementele germinale implicate în procesele de reproducţie.

Diferenţierea sexuală se exercită şi asupra sistemului nervos încă din perioada prenatală, determinînd *sexul neurohipotalamo-comportamental*, concretizat pe de o parte de caracterul particular al secreţiilor gonadotrope hipotalamo-hipofizare, impuse genetic sexului feminin de a se desfăşura în mod ciclic, la bărbaţi lipsind această ciclitate, iar pe de altă parte de însăşi comportamentul sexual manifestat diferit la fete şi băieţi, apărînd şi ca o componentă înăscută a motivaţiei sexuale de mai tîrziu.

În raport cu desfăşurarea proceselor dezvoltării şi diferenţierii sexuale din cursul perioadei embrio-fetale şi apoi ale maturizării sexuale din perioada pubertară, se pot produce şi unele dezordini sau tulburări patologice, manifestîndu-se în mod caracteristic pentru fiecare din etapele specifice ale acestor procese.

Astfel, *etapei constituirii sexului genetic* îi corespund îndeosebi anomaliile genetice cromozomiale recunoscute sub forma : sindromului Klinefelter şi a variantelor sale ; sindromului Turner cu diferitele sale fenotipuri cu cariotip normal, asociate sau nu şi cu alte anomalii sau malformaţii şi tulburări metabolice ; precum şi unele pseudohermafrodisme sau unele hermafrodisme adevărate ; ca şi unele diferenţieri testiculare incomplete.

Din rîndul dezordinilor instituite în cursul *etapei de determinare a sexului gonadic* pot fi citate : anorhidia ; disginezia gonadică pură ; sau sindromul de testicul rudimentar.

Anomaliile şi defectele legate de dezvoltarea organelor genitale externe, corespunzătoare *etapei diferenţierii sexului genital extern*, pot fi determinate de mult mai numeroşi factori, din rîndul cărora pot fi citate şi alte disfuncţii secretorii endocrine, în afara celor proprii testiculului fetal, cum ar fi cele corticosuprarenale, unele anomalii genetice transmise băieţilor ca sindromul testiculului feminizant cu formele sale completă şi incompletă, sau unele dezordini endocrine materne induse terapeutic sau din cursul unor tumori virilizante, al căror exces hormonal transmis placentar poate angaja unele dezordini virilizante asupra fătului.

După naştere, în cursul copilăriei, manifestările disfuncţiilor gonadice sînt foarte rar întîlnite, în această etapă activitatea lor secretorie fiind nesemnificativă pînă la pubertate.

În aceste condiţii, afecţiunile gonadelor, prin cauze înăscute sau dobîndite, însoţite de o scădere importantă a activităţii lor secretorii se pot face cunoscute clinic numai la pubertate prin amînarea instalării pubertăţii, sau numai prin unele tulburări ale evoluţiei ei, pe cînd patologia gonadelor exprimată printr-o hiperactivitate secretorie se va evidenţia în mod diferenţiat în raport de sex, prin apariţia precoce a manifestărilor unei pseudopubertăţi, a unei pubertăţi disociate, sau a unei pubertăţi adevărate.

În afara acestor modificări privind maturizarea sexuală, manifestările întîlnite se vor însoţi şi de unele tulburări semnificative ale dezvoltării somatice şi sistemului osos.

Cauzele care pot angaja asemenea tulburări pot avea o origine înăscută sau dobîndită, după cum ele pot interveni fie direct asupra gonadelor, determinînd tulburarea activităţii lor secretorii, în această categorie înscriindu-se şi diferiţii factori patologici din vecinătatea lor, fie în mod indirect asupra axului hipotalamo-hipofizaro-gonadic prin intermediul căruia să se angajeze apoi importante disfuncţii ale activităţii secretorii a gonadelor.

Totodată, aceste disfuncţii mai pot surveni şi în condiţiile unor afecţiuni ale altor glande endocrine, faţă de care activitatea gonadelor se află în strînsă corelare, precum şi în condiţiile unor boli generale sau metabolice.

Din punct de vedere patologic, disfuncţiile secretorii ale gonadelor, indiferent de cauzele ce le determină şi locul unde ele acţionează, periferic sau prin intermediul axului hipotalamo-hipofizaro-gonadic, *se manifestă fie sub forma unei insuficienţe secretorii, fie a unei hiperactivităţi secretorii*, în mod caracteristic fiecărui tip de gonade, respectiv testiculelor şi ovarelor.

Astfel, *deficitul secretor al testiculelor* se poate face cunoscut prin manifestări patologice în două circumstanţe bine conturate şi anume în perioada embriofetală în etapa definirii sexului gonadic sau la pubertate,

Scanned with OKEN Scanner

iar *excesul lor secretor ca de altfel şi cel al ovarelor*, la toate vîrstele, pe cînd *deficitul secretor al ovarelor*, numai la pubertate.

În continuare considerăm necesar de a face unele sublinieri asupra cîtorva din elementele generale de definire a noţiunilor de intersexualitate, pseudohermafrodism sau hermafrodism adevărat, caracteristice unor anomalii ale diferenţierii sexuale, precum şi de a enunţa unele criterii de diagnostic şi atitudinea imediată de urmat în faţa unei intersexualităţi întîlnită la nou-născut, în vederea identificării sexului său.

Noţiunea de **intersexualitate** sau de stare intersexuală corespunde tuturor situaţiilor în care configuraţia anatomică a organelor genitale externe este ambiguă, îmbrăcînd aspectul echivoc al unor rudimente de organe genitale feminine şi masculine, independent de dezvoltarea organelor genitale interne.

Aceste anomalii pot să apară sub diferite forme, de la cele mai simple pînă la cele mai complexe şi variate modificări ale aspectului şi structurii lor, întîlnindu-se în condiţiile unui pseudohermafrodism sau a unui hermafrodism adevărat.

Pseudohermafrodismul este caracterizat de acea stare de intersexualitate care se dezvoltă în etapa definirii sexului genital extern, sexul genetic, gonadic şi cel gonoforic intern fiind de fapt diferenţiate la fete, pe cînd la băieţi sexul gonoforic intern poate fi subordonat aceloraşi riscuri de ambiguitate ca şi organele genitale externe.

Anomaliile organelor genitale externe apar astfel în prezenţa celor două gonade diferenţiate simetric, fie în sensul sexului feminin cu două ovare, descriindu-se ca un pseudohermafrodism feminin, fie a sexului bărbătesc cu cele două testicule normale, sub forma unui pseudohermafrodism masculin, însoţit însă şi de unele anomalii ale organelor genitale interne.

Pseudohermafrodismul feminin poate fi marcat de o masculinizare mai mult sau mai puţin completă a organelor genitale externe, Prader clasificînd aceste anomalii după intensitatea masculinizării lor în 5 tipuri, de la hipertrofia izolată a clitorixului pînă la aspectul simulant al unor organe genitale externe masculine cu criptorhidie, ce impune efectuarea genitografiei pentru a putea evidenţia sinusul urogenital.

În etiologia pseudohermafrodismului feminin, un rol însemnat îl deţine patologia înăscută corticosuprarenală şi mai ales hiperplazia corticosuprarenală virilizantă, cînd aceste forme se pot însoţi şi de manifestările sindromului de pierdere de sare, iar virilizarea urmează o evoluţie progresivă, după cum, îmbrăcînd un caracter tranzitor, el mai poate fi determinat de unele tumori virilizante ale mamei sau de terapia hormonală administrată în cursul sarcinii, cum ar fi progestativele de sinteză, hormonii androgeni, steroizii anabolizanţi şi mai rar estrogenii sau progesteronul.

Sînt descrise şi unele forme idiopatice, apărînd ca forme izolate sau asociate şi cu alte malformaţii congenitale urogenitale.

Pseudohermafrodismul masculin, pe lîngă modificările cu caracter feminizant petrecute asupra organelor genitale externe, mai prezintă şi unele anomalii ale celor interne, testiculii fiind însă dezvoltaţi normal.

Şi în cadrul acestui tip de pseudohermafrodism sînt descrise unele categorii de forme în raport cu intensitatea proceselor de feminizare, de la aspectul masculin asociat sau nu cu un hipospadias anterior şi o criptorhidie, la formele ambigue cu penis atrofic, încurbat cu sau fără hipospadias, scrot despicat şi prezenţa unor rudimente de organe interne feminine, pînă la forma feminizată aproape sau chiar în totalitate în care este prezent un vagin scurt lipsit însă de uter, testiculele fiind surprinse ca atare sau sub forma unei mase testiculare undeva în regiunea inghinală sau în poziţia labioscrotală.

Originea pseudohermafrodismului masculin este variată.

Unele din aceste forme sînt recunoscute fie ca eredopatii recesive autozomale legate de producţia insuficientă a testosteronului fetal, determinată de unele blocuri în sinteza hormonilor corticosuprarenali, fie ca eredopatii recesive legate de sex, consecutive insensibilităţii efectorilor periferici la testosteron, sau datorate unor tulburări în regresia structurilor canalelor Müller.

Scanned with OKEN Scanner

Alte forme pot fi întîlnite ca boli genetice prin anomalii cromozomale cum sînt sindromul Klinefelter cu ambiguitate, polisomia Y sau mozaicul 45X/46XY, precum și trisomia 13 sau deleția brațului lung al cromozomului 18.

Se descriu și unele forme idiopatice izolate, sau asociate altor anomalii din rîndul cărora fac parte sindromul Willi-Prader sau sindromul Smith-Lemli-Opitz.

Hermafrodismul adevărat se caracterizează prin coexistența la același individ a două gonade cu diferențieri opuse, fie a unui ovar cu un testicul, fie a două ovotesticule.

În aceste cazuri, organele genitale externe pot prezenta aspecte variate, clasificate de Guinet în 4 tipuri distincte, de la unele forme cu organe externe aproape complete de sex femeiesc dar cu clitorix foarte dezvoltat, respectiv tipul I, la cele de aspect masculin cu criptorhidie unilaterală, respectiv tipul IV, tipurile II și III intricîndu-se între prezența unui penis cu hipospadias și a unui labioscrot cu sau fără vagin deschis în uretră și un sinus urogenital. În precizarea acestor tipuri este necesară efectuarea genitografiei.

Pentru diagnosticul hermafrodismului adevărat se impune totodată și explorarea anatomică a organelor genitale interne, cu care ocazie poate fi evidențiată și asocierea anomaliilor lor de tip feminin și masculin.

Atitudinea de urmat în fața unui nou-născut ce prezintă o stare intersexuală impune pe de o parte precizarea sexului său, pentru a putea fi astfel declarat la starea civilă, *iar pe de altă parte dacă este vorba de un pseudohermafrodism sau de un hermafrodism adevărat și a cauzelor lui*, în vederea stabilirii unei atitudini terapeutice cît mai adecvate, fie imediate și cu caracter de urgență în cazul unui pseudohermafrodism însoțit de un sindrom de pierdere de sare din cursul unei hiperplazii corticosuprarenale, fie în timp privind corectările necesare funcționale și estetice ale oganelor genitale.

Stabilirea sexului legal comportă precizarea sexului genetic și a celui gonadic, dificultățile cele mai mari apărînd cînd diferențierea incompletă interesează în cadrul unui pseudohermafrodism un nou-născut de sex masculin cu predominența feminizării sau un copil de sex femeiesc a cărui virilizare a fost determinată de unii factori materni, iar în condițiile unui hermafrodism adevărat, tipurile II și III a căror intersexualitate se intrică foarte mult.

Din anamneză vor putea fi obținute unele date importante privind unele eventuale tratamente hormonale efectuate de către mamă în cursul sarcinii, sau unele informații referitoare la unele forme familiale.

În aceste cazuri *cercetarea sistematică a cromatinei bucale, pentru a pune în evidență corpusculii Barr*, prin intermediul testului cu același nume, poate fi de un real folos.

În condițiile pozitivității lui sînt posibile cîteva situații foarte semnificative.

Dintre acestea, o primă eventualitate și cea mai frecventă este redată de existența unui pseudohermafrodism feminin determinat de hiperplazia virilizantă corticosuprarenală, care impune pentru precizarea acestei anomalii cercetarea defectelor ei enzimatice caracteristice prin dozarea metaboliților lor anormali din urină și a sindromului de pierdere de sare. Confirmarea hiperplaziei corticosuprarenale nu mai implică alte investigații, sexul femeiesc al copilului putînd fi dovedit și prin cariotipul care-i precizează aceeași identitate. În aceste cazuri urgente apar măsurile terapeutice necesare corectării tulburărilor secretorii corticosuprarenale (vezi capitolul patologia glandelor corticosuprarenale). Totodată, aceste forme de pseudohermafrodism trebuiesc diferențiate și de acele forme tranzitorii în care factorul lor determinant este legat de terapia hormonală administrată mamei în cursul sarcinii, sau de o tumoră virilizantă a mamei.

Celelalte situații în care testul Barr poate fi pozitiv în afara hiperplaziei virilizante corticosuprarenale pot fi întîlnite fie în cadrul unui pseudohermafrodism feminin de altă natură, amintită mai sus, sau al unui hermafrodism adevărat, cu cariotip 46 XX, fie în mod excepțional al unui pseudohermafrodism masculin cu mozaicism, din cursul unor forme foarte rare ale sindromului Klinefelter.

Testul Barr negativ obligă determinarea cariotipului, respectiv a sexului genetic,

Scanned with OKEN Scanner

prin efectuarea cariogramei şi a idiogramei, pentru stabilirea sexului genetic.

Situaţiile întîlnite în aceste cazuri se referă la posibilitatea existenţei unui pseudohermafrodism masculin cu cariotip XY, a unui hermafrodism adevărat sau a unei disginezii gonadice ambigue, cel mai ades din cursul unui mozaicism bicIonal.

Gestul următor necesar identificării sexului obligă explorarea anatomică a organelor genitale interne cu ajutorul genitografiei şi mai ales chirurgicală prin laparascopie cu efectuarea concomitentă şi a examenelor biopsice ale ţesutului gonadic.

În cazurile cu dificultăţi mari de precizare a sexului, un criteriu de orientare pentru stabilirea lui îl constituie intensitatea modificărilor masculinizante survenite asupra organelor genitale externe. De altfel acest criteriu este folosit şi din punct de vedere terapeutic, alegerea sexului fiind condiţionată tocmai de posibilităţile anatomice oferite de către anomaliile organelor genitale externe pentru reconstituirea lor plastică şi funcţională. În acest sens, predominenţa netă a caracterului lor feminin va conduce spre alegerea acestui sex.

În condiţiile unei ambiguităţi prea puţin diferenţiate, sau a unei masculinizări mai mult sau mai puţin complete, decizia chirurgicală este mult mai complexă şi încărcată de o mare responsabilitate, obligînd o strînsă colaborare a pediatrului cu ceilalţi specialişti endocrinolog, psiholog şi chirurg, pentru alegerea cea mai potrivită a sexului de determinat şi a momentului intervenţiilor necesare reconstituirii organelor genitale.

Sînt descrise şi alte anomalii ale diferenţierii sexuale. Din rîndul acestora face parte şi **sindromul cu fenotip masculin şi cariotip 46, XX,** extrem de rar întîlnit, în care testul Barr este pozitiv, iar copilul prezintă o dezvoltare masculină, manifestîndu-se printr-o hipoplazie a organelor genitale, hipospadias, testicule mici, adeseori o criptorhidie şi o întîrziere în dezvoltarea psihointelectuală desfăşurată pe fondul unei creşteri somatice normale.

Sindromul del Castillo, denumit şi aplazia germinală, după caracterul displaziei ce-l caracterizează, este de asemenea încadrat în rîndul acestor anomalii, fiind vorba probabil de o eredopatie familială legată de sex cu cariotip 46, XY, în cadrul căruia organele genitale şi dezvoltarea ulterioară a caracterelor sexuale sînt caracteristice sexului bărbătesc, pentru ca testiculele să rămînă totuşi după pubertate mici şi să se însoţească de un hipogonadism şi uneori chiar de o ginecomastie.

Un alt grup de anomalii asemănătoare este reprezentat de către **disomiile Y,** din rîndul cărora fac parte *sindromul XYY* cu cariotip 47, XYY, cel mai frecvent întîlnit, raportat de unii autori într-o incidenţă de 1 caz la 1 000 de naşteri, precum şi, mult mai rareori, *anomaliile cu cariotip în formula 49, XYYYY sau 48, XXYY.* În cadrul acestor anomalii organele genitale externe păstrează caracterele normale ale sexului bărbătesc, îmbrăcînd uneori şi aspectul unui pseudohermafrodism masculin.

Dezvoltarea somatică a copiilor purtători ai acestor anomalii se comportă normal, notîndu-se la pubertate un hipogonadism mai mult sau mai puţin manifest, însoţit şi de o întîrziere a maturizării osoase, precum şi de unele tulburări comportamentale.

Sindromul Orvezier, afecţiune familială foarte rar întîlnită făcînd parte de asemenea din această categorie, este reprezentat de anomalia cu cariotip 46, XY, în care este vorba de un agonadism manifestat de un hermafrodism cu penis hipoplazic, sau de un clitorix hipertrofiat şi labiile mari nefuzionate, sau de absenţa chiar a organelor genitale externe, iar la pubertate de dezvoltarea discretă a sînilor, o pilozitate rară şi un eunucoidism destul de manifest.

Polisomiile X, cuprinse de asemenea în această categorie de anomalii cromozomiale, sînt reprezentate de tipurile cu cariotip în formula 48, XXXX, 49, XXXX, însoţite întotdeauna şi de modificări patologice manifestate clinic şi biologic, precum şi de cariotipul 47, XXX, anomaliile cele mai frecvente, în care sexul femeiesc se păstrează în totalitate, dar se poate însoţi de unele malformaţii congenitale şi o anumită întîrziere a dezvoltării psihointelectuale.

În continuare vor fi descrise unele aspecte patologice legate de disfuncţiile gonadelor întîlnite la copil, în mod separat la băieţi

Scanned with OKEN Scanner

și fete, în raport cu insuficiența sau hiperactivitatea lor secretorie, a cauzelor lor determinante și vîrsta apariției manifestărilor lor în cursul copilăriei, referindu-ne totodată și asupra unor stări patologice ale pubertății, după care vor fi prezentate unele din disgeneziile gonadale recunoscute mai frecvent în această perioadă de vîrstă.

PATOLOGIA TESTICULELOR

Ne vom referi în cadrul acestei patologii la aspectele legate de tulburările activității hormonale ale testiculelor, apărute ca o expresie a unor dezordini funcționale sau ca urmare a unor leziuni structurale, sistematizîndu-le în raport de caracterul lor hipo și hipersecretor.

Testiculele sînt organe cu o dublă funcție secretorie, condiționată de însăși structura și activitatea diferențiată a țesuturilor lor secretorii, reprezentate de către glanda interstițială, endocrină propriu-zisă, capabilă să secrete hormonii testiculari și țesutul seminal, cu activitate secretorie exocrină, desfășurată după maturizarea lui sexuală, cu rol în asigurarea spermatogenezei, maturizarea și activitatea ulterioară a țesutului seminal fiind dependentă totuși celei endocrine testiculare.

Caracteristice țesutului interstițial endocrin îi sînt celulele endocrine Leydig, care se găsesc împrăștiate sau grupate în rețeaua conjunctivo-vasculară a acestui țesut și al căror rol constă din secreția hormonului testicular, testosteronul.

Activitatea secretorie hormonală a testiculelor are loc încă din perioada embriofetală, dovedită în mod experimental pe animal de către Jost, cu rol esențial, așa cum s-a mai arătat, în declanșarea diferențierii sexuale și a dezvoltării caracterelor sexuale secundare. În această etapă testiculul embrionar își exercită astfel, prin intermediul secreției sale hormonale, acțiunea sa de virilizare normală, de determinare a sexului gonadic, față de fătul de sex bărbătesc indus de către sexul genetic, purtător al perechii de cromozomi XY.

În această etapă, în afara testosteronului pe care îl secretă cu rol în virilizarea normală a fătului de sex bărbătesc și deci și în definirea organelor genitale masculine externe, testiculii embrionari mai elaborează și unii factori cu o aceiași acțiune de diferențiere petrecută însă asupra organelor genitale interne. Este vorba de factorii sau principiul anti-Müllerian, care alături de testosteron, contribuie la determinarea sexului gonadic masculin, împiedicînd astfel tendința evoluției pasive în sens feminin a tractului genital, caracteristică acestei perioade.

După naștere, testosteronul își aduce o contribuție însemnată, chiar dacă secreția sa este minimă asupra proceselor creșterii, intervenind cu rol anabolizant, prin mecanisme complexe, în sintezele proteice, asupra eliberării hormonului somatotrop și a somatomedinei și cu acțiune directă asupra țesutului osos, pe de o parte activînd proliferarea cartilagiului său de creștere, iar pe de altă parte asupra maturizării lui.

El ar interveni și în desfășurarea unor procese ale metabolismului lipidic, mai ales la nivelul adipocitelor, în activitatea lor lipolitică și de liposinteză.

Pînă spre pubertate acțiunea testiculelor se exercită prin intermediul testosteronului numai asupra acestor procese, activitatea lor secretorie fiind în concordanță cu dezvoltarea lor morfofuncțională, care parcurge alături de dezvoltarea organelor sexuale, o evoluție lentă.

Abia din perioada pubertară, odată cu inițierea proceselor de maturizare a țesuturilor secretorii, apar și se dezvoltă sub acțiunea testosteronului caracterele sexuale secundare masculine, după care în etapa imediat următoare, cînd maturizarea organelor genitale s-a încheiat, testiculele să-și însușească prin intermediul țesutului seminal capacitatea de a produce și spermatogeneza, tînărul devenind astfel apt de a procrea.

Se apreciază că acțiunea disociată pe care testosteronul o exercită asupra proceselor creșterii staturale și respectiv asupra creșterii, dezvoltării și maturizării țesutului osos ca și asupra tuturor organelor interesate în procesele de maturizare sexuală, ar apărea ca un răspuns specific, caracteristic pubertății, dar de către receptorii hormonilor

Scanned with OKEN Scanner

sexuali ai acestor ţesuturi şi organe, perioadă cînd are loc şi maturizarea activităţii secretorii androgenice corticosuprarenale, adolescenţa caracterizîndu-se prin desăvîrşirea maturizării biologice, sexuală şi somatică, a organismului uman, urmată mult mai tîrziu, după vîrsta de 22 de ani, de maturizarea intelectuală.

Activitatea secretorie a testiculelor este subordonată controlului direct al sistemului hipotalamo-hipofizar, faţă de care excesul secretor testicular exercită o acţiune inhibitorie, realizată cu ajutorul mecanismelor conexiunilor inverse, în vederea păstrării adecvate a propriei sale activităţi secretorii.

Controlul exercitat de hipotalamus se realizează prin intermediul factorului său hipofiziotrop, gonadotrop LH-RH, care controlează activitatea secretorie a hormonilor gonadotropi hipofizari, hormonul luteinizant (LH) şi hormonul stim lator al celulelor interstiţiale (FSH).

Hormonul luteinizant (LH) acţionînd în mod esenţial asupra celulelor Leydig, controlează în mod direct activitatea lor secretorie reprezentată de către testosteron, pe cînd FSH (ICSH), stimulînd maturizarea tubulară, îşi exercită controlul său asupra spermatogenezei.

La pubertate, hipofiza realizează prin mecanisme genetic impuse o creştere însem nată a producţiei hormonilor săi gonadotropi care se desfăşoară în mod seriat. Într-o primă etapă cresc semnificativ sintezele de LH pentru a se asigura o secreţie adecvată a testosteronului necesar desfăşurării proceselor de maturizare a organelor genitale şi a caracterelor sexuale secundare şi apoi a FSH-ului, pentru ca astfel să poată fi indusă şi maturizarea sexuală.

În raport cu factorii ei cauzali, tulburarea biosintezei testosteronului poate fi determinată fie direct de către patologia proprie a ţesutului secretor interstiţial, fie secundar de unele procese din vecinătate, sau să aibe o origine centrală, legată de cauze ce afectează activitatea sistemului de control gonadotrop neuro-hipotalamo-hipofizar, sau de alte boli endocrine, nutriţionale ori metabolice.

Din acest punct de vedere disfuncţiile întîlnite pot avea un substrat lezional sau numai funcţional.

În acelaşi timp, aceste disfuncţii pot îmbrăca un caracter patologic hipersecretor, situaţii mult mai rare, evidenţiate de manifestările unei pseudopubertăţi izosexuale apărute înaintea vîrstei pubertare, care mai poate fi determinată şi de patologia hipersecretorie androgenică corticosuprarenală (vezi capitolul respectiv).

Pe de altă parte, aceste disfuncţii pot fi expresia şi a unei insuficienţe secretorii testiculare cu răsunet pentru deficitele de sinteză a testosteronului fetal asupra determinării sexului gonadic, manifestat prin apariţia unui pseudohermafrodism masculin, iar mai tîrziu prin amînarea sau instalarea incompletă a pubertăţii şi chiar neapariţia ei.

Patologia prin exces secretor testicular. Acest tip de tulburare secretorie hormonală este foarte rar întîlnit în cursul copilăriei, recunoscîndu-se clinic prin manifestările unei pseudopubertăţi izosexuale precoce, sau, în rare cazuri, prin apariţia numai a unei ginecomastii izolate, care mai poate fi asociată şi pseudopubertăţii.

Factorul determinant al acestei disfuncţii este reprezentat de către tumorile secretante testiculare cum sînt cele ale ţesutului interstiţial gonadal afectînd celulele Leydig, sau tumorile ectopice cu localizare singulară testiculară a ţesutului corticosuprarenal, ca şi cele din cursul hiperplaziei androgene corticosuprarenale.

Aceste tumori sînt în general benigne, fiind vorba în cele mai multe din cazuri pentru tumorile secretante ale celulelor Leydig de un adenom, căruia i se pot asocia şi unele proliferări ale celulelor Sertoli, îmbrăcînd aspectul unui adenom tubular.

Tumorile cu ţesut corticosuprarenal apar din punct de vedere histopatologic cu o celularitate asemănătoare ţesutului corticosuprarenal, remarcîndu-se prin prezenţa unor celule mari şi clare.

Nu toate tumorile testiculare sînt capabile să determine o hipersecreţie hormonală testiculară şi să se manifeste astfel printr-o pseudopubertate izosexuală. Totuşi, unele tumori maligne, cum este teratomul malign,

Scanned with OKEN Scanner

pot angaja apariţia unei pseudopubertăţi paratumorale sau o ginecomastie. Mai degrabă, aceste tumori maligne sînt temătoare prin riscul metastazelor lor.

Pseudopubertatea izosexuală consecutivă patologiei testiculare este foarte rară. Aşa cum s-a arătat, ea apare de obicei în condiţiile unor tumori secretante testiculare, remarcîndu-se din acest punct de vedere ca o manifestare revelatoare a acestor tumori.

Debutul aparent al pseudopubertăţii se instalează de obicei în cursul perioadei preşcolare şi de şcolar mic, prin manifestări care evocă apariţia propriu-zisă a pubertăţii, cărora li se alătură prezenţa obişnuit unilaterală a tumorii testiculare ce trebuie să fie foarte atent căutată.

Prezenţa tumorii testiculare se constituie ca un element deosebit de valoros pentru recunoaşterea originii pseudopubertăţii izosexuale, ea putînd fi mai frecvent determinată de către hiperplazia congenitală virilizantă suprarenală, de unele tumori corticosuprarenale, sau indusă terapeutic prin administrarea de hormoni androgeni, iar în perioada neonatală prin transferul placentar al excesului de hormoni androgeni materni din cursul patologiei mamei.

Concomitent pot fi puse în evidenţă prin examene radiologice şi modificările petrecute asupra ţesutului osos, grăbindu-i maturizarea sa.

Din punct de vedere biologic modificările întîlnite constau din creşterea variabilă dar moderată a 17-cetosteroizilor urinari şi uneori a pregnantriolului, precum şi din creşterea nivelelor plasmatice ale testosteronului, la valori asemănătoare perioadei pubertare, şi uneori a estradiolului, gonadotrofinele urinare fiind de obicei scăzute.

Atitudinea terapeutică impune îndepărtarea chirurgicală a acestor tumori.

După practicarea intervenţiei chirurgicale, involuţia caracterelor sexuale secundare se produce lent şi incomplet, păstrîndu-se totodată maturizarea osoasă realizată, cu influenţe nefavorabile exercitate asupra creşterii staturale.

Din această cauză, amînarea actului operator poate deveni nefavorabilă evoluţiei ulterioare.

Persistenţa modificărilor biologice după efectuarea intervenţiei chirurgicale, atunci cînd histologic tumora testiculară nu a putut fi identificată, se constituie ca un semn important în favoarea diagnosticului unei hiperplazii virilizante corticosuprarenale complicată cu o tumoră ectopică testiculară sau numai cu incluzii testiculare.

Ginecomastia, întîlnită la băieţi, reprezintă de asemenea un mod de manifestare a hiperproducţiei hormonale a celulelor Leydig, sau a unui teratom malign testicular, apărînd fie izolată, fie asociindu-se manifestărilor pseudopubertăţii izosexuale, cînd nivelele plasmatice ale testosteronului sînt foarte crescute, peste limitele normale ale adultului.

De cele mai multe ori etiologia ei este însă necunoscută, putînd să apară şi în afara unei patologii, sau să fie indusă consecutiv unor tratamente cu hormoni estrogeni.

În unele cazuri apariţia ei se poate datora şi unor tumori feminizante corticosuprarenale, după cum mai poate fi întîlnit şi în cursul sindromului Klinefelter sau al sindromului Reifenstein, corespunzînd deficitului enzimatic al 17-cetosteroid-reductazei.

Se citează şi o formă familială, foarte rară, considerată ca o eredopatie autozomală dominantă, limitată la băieţi.

În marea lor majoritate nou-născuţii de sex bărbătesc prezintă o ginecomastie ce apare în condiţii fiziologice în cursul crizei genitale, înscriindu-se ca o manifestare tranzitorie, consecutivă efectelor stimulatoare ale hormonilor materni transferaţi placentar.

Ginecomastia mai poate fi întîlnită şi în cursul pubertăţii la foarte mulţi dintre băieţi, ca un fenomen natural, cu o durată uneori pînă la 1—2 ani.

Este descrisă la adult, apărînd relativ frecvent în cursul evoluţiei cirozei hepatice, al carcinomului pulmonar şi al insuficienţei cardiace cronice după digitalizarea ei de durată.

Din punct de vedere clinic poate fi uşor recunoscută prin dezvoltarea moderată dar neobişnuită la băieţi, uni sau bilateral, a ţesutului mamar, a cărui hipertrofie poate îmbrăca totuşi un aspect asemănător sînilor de femeie, cu areolă mamelonară pigmentată

Scanned with OKEN Scanner

şi prezenţa uneori a unei secreţii minime galactofore.

În condiţii patologice, ginecomastia apărînd ca o manifestare singulară sau concomitentă unei pseudopubertăţi izosexuale, impune o conduită terapeutică ale cărei obiective sînt îndreptate în mod direct asupra factorilor ei cauzali.

Ginecomastia din cursul crizei genitale ca şi cea pubertară trebuie lăsate în pace, cel mult este necesară o psihoterapie care să se adreseze familiei şi respectiv copilului.

Insuficienţa hormonală testiculară. Deficitul secretor hormonal al testiculelor poate fi determinat fie de factori ce pot acţiona direct asupra activităţii testiculare angajînd un *hipogonadism* denumit şi *primitiv*, periferic, *hipergonadotropic* sau hipergonadotrofinuric, fie secundar prin cauze care intervenind asupra activităţii gonadotropice a sistemului hipotalamo-hipofizar vor antrena un deficit secretor al acestui sistem şi implicit o insuficienţă secretorie hormonală a testiculelor de origine centrală, respectiv un *hipogonadism* denumit şi *hipogonadotropic*, sau hipogonadotrofinuric.

Deficitul secretor al testosteronului fetal se face vinovat aşa cum s-a mai subliniat, de determinarea unor anomalii legate de definirea sexului gonadic, prin manifestările amintite ale unui pseudohermafrodism masculin, asupra cărora nu mai revenim.

Deficitul secretor gonadic, angajat prin cauze înăscute sau dobîndite, de origine periferică sau centrală, manifestat după naştere, poate fi recunoscut numai în perioada pubertară, cînd din punct de vedere clinic pubertatea se poate instala lent şi incomplet, să-şi amîne apariţia, sau, în raport cu intensitatea acestui deficit, să nu se dezvolte, pentru ca instalîndu-se după pubertate să se remarce prin involuţia caracterelor sexuale.

Modificările biologice întîlnite, caracteristice acestui deficit, indiferent de natura lui periferică sau centrală, rezidă din menţinerea la aceleaşi valori particulare copilăriei a nivelelor plasmatice ale testosteronului şi ale celor urinare ale 17-cetosteroizilor.

Hipogonadismul primar, sau hipergonadotropic, poate fi determinat de cauze dobîndite sau înăscute.

Din punct de vedere funcţional afectarea activităţii gonadice secretorii poate fi globală, interesînd atît biosinteza hormonală cît şi spermatogeneza la pubertate, după cum leziunile produse să intereseze selectiv fiecare dintre aceste activităţi, noi descriind în continuare aspectele legate de disfuncţiile gonadale hormonale, cele tubulare fiind de resortul patologiei adultului.

Dintre formele dobîndite un loc important îl deţin hipotrofia şi atrofia testiculară consecutive fie unor traumatisme accidentale sau chirurgicale, fie torsionărilor sau compresiunilor testiculare din cursul criptorhidiilor uni sau bilaterale. Aceste forme de hipogonadism se însoţesc de o dezvoltare normală a organelor genitale externe, putînd fi recunoscute numai în perioada pubertară.

Excepţie face criptorhidia care se poate însoţi şi de alte anomalii cum ar fi hipospadiasul, unele malformaţii ale căilor urinare, sau hernia inghinală.

Criptorhidia, cunoscută şi sub denumirea de ectopie testiculară, este o anomalie de migrare a testiculelor, care trebuie să coboare în bursa scrotală în condiţii fiziologice cel mai tîrziu în perioada de sugar.

După vîrsta de 1 an, menţinerea testiculelor pe traiectul inghinal sau prepubian, implică unele aspecte semnificative cu caracter patologic ce necesită măsuri terapeutice fără amînare, datorită tocmai hipotrofiei lor şi a torsionărilor pediculului spermatic cu care se complică în mod obişnuit, formele cu testiculi nepalpabili impunînd corecţia lor chirurgicală cel mai tîrziu pînă la vîrsta de 4—5 ani.

Atitudinea terapeutică a formelor cu testiculi palpabili, într-o primă etapă, se adresează unor măsuri de ordin medical ce constau din administrarea de *gonadotrofine corionice (Pregnyl)*, în injecţii i.m., în doză de 500 U.I. de 2—3 ori pe săptămînă, timp de 1—2 luni, pînă la o doză totală de 5 000 U.I., întrerupîndu-se dacă migrarea testiculelor a avut loc.

În lipsa efectelor favorabile este necesară intervenţia corectivă chirurgicală, care va fi

Scanned with OKEN Scanner

efectuată de asemenea în perioada de vîrstă amintită, acordîndu-se o deosebită grijă evitării tracţionării excesive a cordonului spermatic. Intervenţiile chirurgicale practicate în ectopiile testiculare adevărate intraabdominale se pot efectua la orice vîrstă a copilului.

În rîndul formelor de hipogonadism primar prin cauze înăscute se disting două grupe de forme clinice, unele cu fenotip masculin normal, iar altele cu fenotip masculin, însoţite însă de unele anomalii ale organelor genitale externe.

Din grupul formelor cu organe genitale externe normal diferenţiate fac parte anorhidia congenitală, sindromul cu testicule rudimentare şi o parte din disgineziile testiculare cu sau fără anomalii cromozomice cum ar fi unele forme ale sindromului Klinefelter, sindromul XYY, sindromul Bergada şi respectiv unele forme ale sindromului Del Castillo, sindromul Noonan etc.

Printre formele cu anomalii de diferenţiere a organelor genitale externe, remarcate îndeosebi de prezenţa hipospadiasului, sînt citate sindromul Gilbert-Dreyfus, sindromul Reifenstein, pseudohermafrodismul familial incomplet, blocul 17-hidroxilării, sau alte forme ale sindromului Klinefelter.

Manifestările clinice ale hipogonadismului primar constau din tulburările amintite ce interesează instalarea şi evoluţia pubertăţii, fiind, în raport cu deficitul secretor al testosteronului, de o mai mică sau mai mare intensitate. Astfel în anorhidia (anorhitia) congenitală tulburările proceselor de sexualizare masculină sînt atît de severe încît apariţia pubertăţii nu se mai produce, evoluţia dezvoltării organismului conducînd la constituirea unui *eunuchism masculin, cu talie mare şi macroschelie.*

Tulburările instalării proceselor de sexualizare, nuanţate de gradul insuficienţei hormonale testiculare, se însoţesc şi de întîrzierea maturizării osoase, evidenţiabilă prin examene radiografice încă din perioada prepubertară, prin întîrzierea apariţiei nucleelor de osificare, iar la vîrsta pubertară a sesamoidului mîinii, unele tulburări somatice privind creşterea staturală, dezvoltarea ţesutului muscular şi adipos, unele modificări ale tegumentelor, precum şi de unele tulburări comportamentale.

În formele a căror origine este legată de unele cauze înăscute însoţite de unele anomalii ale diferenţierii sexuale, tulburările amintite mai sus apărînd la pubertate, sînt anticipate de prezenţa anomaliilor respective ale organelor genitale externe încă de la naştere.

Precizarea originei periferice a deficitului hormonal secretor se realizează cu ajutorul investigaţiilor biologice, care, pe lîngă nivelele scăzute ale testosteronului plasmatic şi ale 17-cetosteroizilor urinari întîlnite în perioada pubertară, pun în evidenţă integritatea activităţii secretorii în gonadotropine a sistemului hipotalamo-hipofizar. În aceste condiţii, valorile plasmatice şi urinare ale FSH-ului dar mai ales a LH-ului, ca şi cele ale gonadotrofinelor urinare (GUT) vor fi crescute, motiv pentru care hipogonadismul primar mai este denumit şi hipergonadotropic sau hipergonadotrofinuric, spre deosebire de formele de origine centrală denumite hipogonadotropice sau hipogonadotrofinurice în care aceste valori sînt scăzute.

Tratamentul insuficienţei gonadice primitive se adresează unei medicaţii hormonale substitutive de durată, folosindu-se *metiltestosteronul* în doză de 10—30 mg pe zi şi pe cale orală, sau *testosteronul retard* administrat i.m. într-o doză de 200—250 mg, o dată la 3 săptămîni.

Hipogonadismul de origine centrală, secundar sau hipogonadotropic, se poate datora unor cauze mult mai variate, a căror acţiune se răsfrînge asupra activităţii sistemului hipotalamo-hipofizar, determinînd un deficit secretor fie al factorului hipofiziotrop hipotalamic pentru hormonii gonadotropi hipofizari, fie al acestor hormoni, afectînd sinteza FSH-ului şi a LH-ului, sau uneori numai a LH-ului cu determinarea unui *eunuchism fertil.*

În rîndul acestor factori se înscriu în primul rînd unele boli înăscute sau dobîndite ce pot determina unele leziuni patologice hipotalamo-hipofizare cum sînt tumorile cerebrale şi mai ales craniofaringiomul sau tumorile juxtahipofizare, trau-

Scanned with OKEN Scanner

matismele cerebrale, sechelele meningoencefalitice cu deosebire ale meningitei t.b.c., localizările hipotalamo-hipofizare din cursul unor facomatoze şi îndeosebi cele din boala Recklinghausen, sau histiocitoza X.

O altă categorie de cauze este reprezentată de unele deficite de origine genetică, a căror incidenţă este întîlnită în aproape 80% din cazurile de hipogonadism hipogonadotropic. Din această categorie de afecţiuni fac parte sindroamele Laurence-Moon-Bardet-Biedl şi Willi-Prader, în care hipogonadismul este adeseori de origine hipotalamo-hipofizară, sindromul De Morsier-Kallman, o formă cu deficit izolat în gonadotropine, sau alte deficite izolate gonadotrope familiale descrise ca eredopatii autozomale recesive, un loc tot atît de important deţinîndu-l şi unele deficite idiopatice.

Hipogonadismul hipogonadotropic poate fi întîlnit, apărînd cu un caracter tranzitor şi în cursul altor boli endocrine, mai ales al hipotiroidismului, diabetului zaharat, sau hipercorticismului, precum şi al unor afecţiuni grave generale sau al malnutriţiei severe şi de durată.

Manifestările clinice proprii insuficienţei gonadice, legate de instalarea şi evoluţia pubertăţii, sînt asemănătoare formelor primitive, existînd unele diferenţieri în raport cu volumul şi consistenţa testiculelor şi mărimea penisului, la aceşti copii penisul fiind mai puţin dezvoltat pe cînd testiculele sînt de consistenţă normală şi dureroase la palpare. În multe din cazuri, în raport cu factorii etiologici sînt prezente şi unele din simptomele caracteristice lor, după cum adeseori aceşti copii pot prezenta o întîrziere a dezvoltării staturale şi alte semne proprii diferitelor deficite secretorii hipofizare.

Din punct de vedere biologic, alături de valorile scăzute, comparativ cu cele normale din cursul pubertăţii, ale testosteronului plasmatic şi ale 17-cetosteroizilor urinari, sînt de asemenea scăzute gonadotrofinele urinare, precum şi nivelele plasmatice şi urinare ale LH-ului şi FSH-ului, care uneori pot fi chiar nedozabile.

Testul de stimulare prin HCG este pozitiv, demonstrînd nealterarea activităţii secretorii testiculare.

Diferenţierea deficitului secretor hipofizar de cel hipotalamic poate fi determinată cu ajutorul testului de stimulare cu LH-RH, după cum prin determinările biologice şi testele corespunzătoare mai pot fi evidenţiate şi alte eventuale deficite secretorii hipofizare.

Tratamentul hipogonadismului hipogonadotropic vizează, pentru obţinerea unor rezultate necesare apariţiei şi dezvoltării caracterelor sexuale secundare, administrarea de *gonadotrofine corionice (Pregnyl)* în doză de 4 000—5 000 U.I., i.m., de 3 ori pe săptămînă, timp de 6 săptămîni, după care se poate administra medicaţia androgenică în doze mici şi de scurtă durată.

Desigur, tratamentul acestor forme obligă în primul rînd o atitudine îndreptată spre factorul cauzal, în limitele totuşi ale posibilităţilor actuale de abordare a unei astfel de conduite.

PATOLOGIA OVARELOR

În cadrul acestui capitol vor fi prezentate unele din aspectele mai importante ale patologiei ovarelor, legate de tulburarea activităţii lor hormonale, interesînd perioadele copilăriei şi mai ales pubertatea, cînd au loc procesele maturizării sexuale şi la fete. În continuare vor fi astfel aduse în discuţie dezordinile cele mai semnificative privind activitatea lor secretorie, apărute ca manifestări funcţionale sau consecutive unor leziuni structurale, grupîndu-le în raport cu caracterul lor hipersecretor sau de angajare a unei insuficienţe secretorii.

Ovarele sînt gonadele caracteristice sexului femeiesc, a căror dezvoltare este indusă odată cu determinarea sexului genetic rezultat din împreunarea unui ovul cu gonozom X cu un spermatozoid cu gonozom X, formîndu-se astfel oul cu cariotip feminin XX, din care se va dezvolta apoi embrionul de sex femeiesc, ale cărui gonade se vor diferenţia dezvoltîndu-se ca ovare bine definite abia după a 8-a săptămînă de viaţă intrauterină.

După această etapă, odată cu definirea sexului gonadic feminin va avea loc şi diferenţierea şi dezvoltarea organelor genitale

Scanned with OKEN Scanner

feminine interne, sexul gonoforic intern constituindu-se complet către sfîrşitul celei de a III-a luni fetale, în concordanţă cu sexul genetic şi cel gonadic, cînd după această vîrstă el nu mai poate fi modificat de nici unul din factorii patologici materni sau fetali.

Spre deosebire de băieţi la care diferenţierea şi dezvoltarea organelor genitale interne şi externe se realizează în concordanţă cu sexul lor gonadic numai sub acţiunea activităţii secretorii a testiculelor embrionare, la fete aceste procese se petrec în mod pasiv, datorită tendinţei induse acestor organe de a avea o evoluţie firească spre sexul femeiesc, fără a mai fi necesară astfel prezenţa unei activităţi secretorii din partea ovarelor embrionare.

Din acest punct de vedere, manifestările patologice determinate de disfuncţiile lor secretorii, indiferent de originea lor dobîndită sau înăscută, se vor evidenţia clinic, în condiţiile angajării unei insuficienţe secretorii numai la pubertate prin neinstalarea ei, amînarea apariţiei ei, sau dezvoltarea ei lentă şi incompletă, iar apoi prin determinarea amenoreii secundare şi involuţia organelor genitale externe.

Spre deosebire de aceste situaţii, manifestările excesului secretor de origine ovariană pot să apară la orice vîrstă, odată cu instalarea lui, diferenţiindu-se clinic, în raport cu tipul de hormoni secretaţi în exces, fie prin apariţia unei pseudopubertăţi izosexuale precoce, în condiţiile unei hiperestrogenii, sau a unei virilizări precoce sau la pubertate pentru hipersecreţiile de androgeni, fie prin apariţia ambelor modalităţi de manifestare cînd dezordinile angajate interesează hipersecreţia lor comună.

Ovarele îndeplinesc o dublă funcţie şi anume de a secreta hormonii sexuali femeli şi de a produce ovulaţia necesară proceselor de reproducţie, unitatea lor histofuncţională fiind reprezentată de către foliculii de Graaf situaţi în stroma conjunctivă a substanţei corticale.

Substanţa corticală a ovarelor deţine astfel un rol primordial, deoarece la acest nivel are loc elaborarea hormonilor ovarieni şi formarea celulelor reproducătoare.

Numărul foliculilor primordiali sînt la naştere şi în cursul copilăriei între cîteva zeci de mii pînă la 400 000, din care ajung în stadiul de maturitate, după pubertate şi pe întreaga perioadă de viaţă genitală, numai cîteva sute, cîte unul în fiecare lună, cea mai mare parte dintre ei degenerînd.

Pentru a ajunge în stadiul de folicul matur, foliculul primordial parcurge o serie importantă de transformări, interesînd atît ovocitul, celula sa centrală din care se va forma ovulul, cît şi celulele foliculare interstiţiale ce formează teaca internă, alcătuită din celule glandulare, echivalentă glandei interstiţiale a testiculelor, capabilă de a elabora hormonii estrogeni şi a-i depozita la nivelul antrului folicular în vederea eliberării lor odată cu expulzia lichidului folicular şi a ovocitului în trompa uterină, unde acesta se va transforma în ovul.

Aceste procese reprezintă de fapt ovulaţia, care începe să se desfăşoare odată cu maturizarea activităţii sexuale.

După eliminarea ovocitului, foliculul matur se transformă în corp galben, capabil de a secreta hormonii progestaţionali, cu rol în pregătirea mucoasei uterine pentru nidarea oului, dezvoltarea lui şi formarea placentei, în condiţiile în care fecundaţia a avut loc. Dacă oul nu a fost fecundat, corpul galben involuează foarte repede, în decurs de 10—12 zile.

Cum desfăşurarea activităţii normale a ovulaţiei, precum şi patologia ei posibilă se petrec după depăşirea copilăriei, aceste aspecte nu vor fi discutate în acest capitol.

Revenind asupra activităţii hormonale a ovarelor, este de reţinut faptul că elaborarea hormonilor lor steroizi urmează o aceeaşi cale generală de biosinteză ce are loc şi la nivelul corticosuprarenalelor sau testiculelor, cei mai importanţi hormoni secretaţi de către ovare fiind *estradiolul-17-beta* (E_2); *estrona* (E_1, estronul sau foliculina) şi *estriolul*, un produs metabolic al celorlalţi doi estrogeni, întîlniţi şi în urina femeilor mature.

Astfel, căile de sinteză ale hormonilor estrogeni pornesc de la nivelul pregnenolonului pentru a ajunge în stadiul de androstenedion, fie prin intermediul progesteronului, fie prin cel al 17-alfa-hidroxipregnenolonului, după care să aibe loc convertirea

Scanned with OKEN Scanner

propriu-zisă a androgenilor în astrogeni, ficatul realizînd în continuare echilibrarea estrogenică prin metabolizarea lor.

Cunoaşterea acestor aspecte are o importanţă deosebită pentru recunoaşterea patologiei posibile a acestor sinteze, întîlnită uneori în cursul unor deficite de sinteză din perioada pubertară sau al unor disfuncţii hipersecretorii a hormonilor estrogeni sau a celor androgeni din cursul unor tumori secretante ovariene.

O activitate hormonală secretorie însemnată a ovarelor se desfăşoară abia la pubertate, odată cu instalarea ei, cînd are loc probabil sub influenţa secreţiilor gonadice şi o creştere importantă a activităţii androgene din partea corticosuprarenalelor, fenomen cunoscut şi sub denumirea de *adrenarhă sau de pubertate suprarenaliană*, al cărui rol nu este precizat, dar care se pare că îşi aduce o contribuţie semnificativă în maturizarea somatică a organismului şi respectiv la declanşarea pubertăţii. Din această cauză şi patologia consecutivă deficitelor ovariene se face cunoscută clinic numai din această perioadă de vîrstă.

Chiar dacă pînă în această perioadă secreţiile hormonale ovariene sînt mult reduse, ele deţin totuşi un rol stimulator asupra proceselor creşterii din perioada prepubertară, pentru ca în condiţiile creşterii secreţiei hormonilor estrogeni, caracteristică pubertăţii, să-şi exercite o acţiune inhibitorie asupra sintezei somatomedinei şi de grăbire a maturizării osoase.

Rolul primordial al hormonilor estrogeni rezidă din acţiunea lor pe care trebuie să o exercite în determinarea sexului pubertar feminin, determinînd maturarea tractului genital, dezvoltarea sînilor şi a caracterelor sexuale secundare şi feminizarea întregului organism prin modificări importante produse asupra tegumentelor şi mucoaselor, mai ales ale tractului genital, repartiţiei caracteristice de tip ginoid a ţesutului adipos, dezvoltării ţesutului muscular şi osos etc.

Hormonii estrogeni intervin şi în unele procese ale metabolismului proteic, lipidic şi glucidic, precum şi asupra metabolismului hidroelectrolitic.

Activitatea secretorie a ovarelor este subordonată controlului sistemului hipotalamo-hipofizar exercitat prin intermediul hormonilor adenohipofizari gonadotropi FSH şi LH eliberaţi în proporţii variate în raport cu ciclul ovarian, eliberarea lor fiind în acelaşi timp controlată de către factorii hipofiziotropi LH/FSH-RH. Totodată, activitatea secretorie a sistemului hipotalamo-hipofizar este subordonată şi coordonată prin mecanisme ale conexiunii inverse de către însăşi nivelele circulante ale estrogenilor ovarieni.

Din acest punct de vedere, tulburările secretorii ovariene pot fi expresia unor factori ce acţionează în mod direct asupra ovarelor, impietînd activitatea lor secretorie, sau la nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar determinînd dezordini însemnate de ordin funcţional răsfrînte asupra activităţii hormonale ovariene.

Originea lor poate fi dobîndită sau înăscută, iar tulburările induse pot îmbrăca un caracter patologic hipersecretor sau sub forma unei insuficienţe hormonale.

Patologia hipersecreţiilor ovariene din cursul copilăriei. Un loc esenţial în determinarea acestui tip de patologie îl ocupă tumorile secretante ovariene, caracterul lor clinic de manifestare fiind subordonat particularităţilor excesului secretor determinat, estrogenic, androgenic sau mixt, iar apariţia acestor manifestări, momentului instituirii hipersecreţiilor respective.

Din acest punct de vedere trebuie subliniat şi faptul că nu toate tumorile ovariene se însoţesc de tulburări secretorii hormonale fiind în consecinţă lipsite de manifestări endocrine, după cum din rîndul acestor cauze mai pot face parte şi unii factori netumorali şi din afara patologiei proprii ovarelor.

În raport cu etiologia lor, Şt. Milcu clasifică aceste hipersecreţii patologice ovariene în: *forme de origine lezională*, ovariană sau diencefalo-hipofizară; *forme funcţionale*, consecutive dereglărilor axului hipotalamo-hipofizo-gonadic prin tulburări secretorii ale gonadotropilor hipofizari, din cursul unor stressuri psihice; *forme de origine metabolică*, determinate de deficitul hepatic în metabolizarea şi inactivarea estrogenilor, din cursul unor carenţe nutriţionale sau induse terapeutic; precum şi *forme prin tulburări de recepţie*, urmare creşterii receptivităţii peri-

ferice față de gonadotropii hipofizari, determinată de unele tulburări enzimatice.

În cursul copilăriei această patologie cu caracter hipersecretor al ovarelor este rar întîlnită.

Din rîndul formelor de origine tumorală ovariană sînt recunoscute cu o oarecare incidență : *pentru tumorile cu hipersecreție estrogenică*, manifestată printr-o pseudopubertate izosexuală precoce, *tumorile feminizante* cum sînt cele ale tecii interne foliculare, tumorile celulelor granuloase și chiștii ovarieni foliculari ; *pentru tumorile cu hipersecreție androgenică, virilizante*, arhenoblastoamele, gonadoblastoamele, cistadenomul, sau tumorile cu celule lipoide, ectopice sau cu incluzii corticosuprarenale ovariene ; iar *pentru tumorile mixte* în care predomină totuși hipersecreția androgenică, ginandroblastomul.

Dezvoltarea tumorilor virilizante este favorizată de prezența resturilor de celule Leydig prezente în țesutul hilar al ovarelor, acest tip de tumori fiind foarte rar întîlnit.

Dintre formele de origine netumorală în care predomină hipersecreția virilizantă sînt citate : *sindromul Stein-Leventhal*, în cadrul căruia tulburarea secretorie ovariană se datorează excesului secretor în LH și *virilismul parapubertar funcțional.*

Manifestările clinice concordă în debutul lor cu momentul instituirii tulburărilor hipersecretorii, particularizîndu-se în raport cu simptomatologia specifică a tipurilor de hormoni ovarieni hipersecretați.

Astfel, în condițiile unor stări patologice ce angajează în cursul copilăriei o activitate hipersecretorie estrogenică, manifestările întîlnite sînt caracteristice proceselor de feminizare ale perioadei pubertare, fiind vorba din acest punct de vedere de instalarea într-o perioadă de vîrstă neobișnuită a unei pseudopubertăți izosexuale, pe cînd constituirea acestor dezordini în cursul evoluției pubertății va determina apariția unor menometroragii alarmante.

În cursul unor tumori ovariene, uneori se poate instala chiar o pubertate precoce adevărată, denumită paratumorală, care, pe lîngă apariția caracterelor sexuale secundare întîlnite și în cursul pseudopubertății izosexuale, se însoțește și de maturizarea gonadelor, evidențiabilă prin prezența secreției gonadostimulinelor și nivelele lor plasmatice și urinare foarte crescute.

Manifestările caracteristice excesului secretor de hormoni androgeni pot fi ușor recunoscute, apărînd fie în cursul copilăriei, fie în perioada pubertară, prin manifestările însăși ale virilismului, constînd din apariția pilozității sexuale de tip masculin, rareori și la pubertate a unui hirsutism adevărat, hipertrofia inconstantă a clitorixului și a labiilor mari, accelerarea neobișnuită a creșterii somatice și a maturizării osoase, cărora li se pot alătura și unele modificări somatice privind dezvoltarea morfologică a trunchiului, membrelor și țesutului muscular.

Alături de manifestările caracteristice excesului secretor hormonal, tabloul clinic poate fi întregit și de simptomatologia proprie factorilor determinanți, prezența unei eventuale tumori ovariene putînd fi pusă în evidență prin examenul palpator al abdomenului, tușeul rectal și examenele radio și ecografice sau scintigrafice și celioscopia.

Modificările biologice ce însoțesc aceste dezordini secretorii ovariene se remarcă pentru excesul secretor de estrogeni prin creșterea nivelelor lor plasmatice și urinare cu mult peste limitele corespunzătoare vîrstei respective, iar în condițiile unui exces în hormoni androgeni prin creșterea marcată și constantă a 17-cetosteroizilor urinari și a nivelelor plasmatice ale testosteronului, prezența la valori crescute a gonadostimulinelor în urină fiind un semn caracteristic al unei pubertăți precoce paratumorale.

Apariția în urină la valori crescute a complexului pregnandiol reprezintă, în condițiile unor tumori feminizante, un semn important prin care se evidențiază asocierea și a unui hiperluteinism.

Diferențierea unor hipersecreții ovariene de origine periferică netumorală de cele prin cauze centrale se realizează prin determinarea nivelelor plasmatice ale gonadotropilor hipofizari și cu ajutorul testelor de frenare cu dexametazonă sau de stimulare cu HCG, diagnosticul lor diferențial impunîndu-se și cu hiperestrogeniile corticosuprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

Atitudinea terapeutică este condiţionată în principal de către factorul lor etiologic, impunîndu-se în formele tumorale îndepărtarea acestor tumori, cu excepţia chiştilor foliculari care pot regresa spontan şi fără complicaţii severe, precum şi, pentru tumorile cu risc de diseminare malignă, continuarea unui tratament post-operator radioterapic şi mai ales chimioterapic.

Insuficienţa hormonală ovariană. Deficitul hormonal ovarian indiferent de cauzele lui înăscute sau dobîndite, se manifestă clinic abia la pubertate sau după apariţia ei, recunoscînd o origine periferică, primară, sub denumirea de hipogonadism hipergonadotropic sau hipergonadotrofinuric, după cum el mai poate fi determinat în mod secundar şi de unele dezordini sau leziuni hipotalamo-hipofizare, recunoscut sub denumirea de hipogonadism hipogonadotropic sau hipogonadotrofinuric.

La originea formelor primare pot fi întîlnite unele anomalii sau boli congenitale din rîndul cărora fac parte hipogenezia ovariană, anovaria congenitală sau sindromul Overzier, hiperplaziile corticosuprarenale congenitale cu blocuri 21, 11 şi 17 ale hidroxilării, disginezia gonadică pură, sau alte disginezii şi sindromul Turner, precum şi *unii factori sau boli dobîndite* cum sînt unele infecţii acute sau cronice ale ovarelor din cursul copilăriei, printre care pot fi citate ovaritele urliene, brucelozice, tuberculoase sau prin alţi germeni sau procese inflamatorii şi distrucţiile ovariene prepubertare după radioterapie sau extirparea chirurgicală a ovarelor de necesitate din cursul tratamentului unor tumori sau chisturi ovariene.

Cauzele insuficienţei hormonale ovariene de origine hipotalamo-hipofizară sînt mult mai variate, asemănătoare hipogonadismului hipogonadotropic întîlnit la băieţi. Din rîndul lor, cu o incidenţă scăzută, fac parte afecţiunile tumorale craniocerebrale, îndeosebi craniofaringiomul, tumorile juxtahipofizare, unele facomatoze, histiocitoza X, sau leziunile sechelare postmeningitice sau traumatice. Cele mai frecvente cauze întîlnite, cu toată raritatea lor, sînt reprezentate de deficitele secretorii ale hormonilor gonadotropi hipofizari de origine genetică şi cele funcţionale tranzitorii din cursul unor insuficienţe şi boli generale severe, metabolice sau carenţiale.

Din rîndul cauzelor prin deficit secretor de origine genetică sînt citate sindroamele Laurence-Moon-Bardet-Biedl şi Willi-Prader, sindromul De Morsier-Kallman, deficitul gonadotrop izolat familial, o eredopatie recesivă autozomală, iar din rîndul insuficienţelor şi bolilor generale severe, îmbrăcînd un caracter tranzitor al deficitelor secretorii, insuficienţele cardiorespiratorie, renală şi hepatică, anemiile cronice, sindromul de malnutriţie prin diferite cauze.

Sînt citate într-o proporţie însemnată şi deficitele de origine centrală idiopatice.

Manifestările insuficienţei ovariene îmbracă diferite aspecte clinice, condiţionate de intensitatea deficitului secretor, momentul constituirii lui faţă de perioadele prepubertară, pubertară şi postpubertară, precum şi de originea lui primitivă sau secundară, iar pentru cel de origine centrală şi în raport cu caracterul lui permanent sau tranzitor.

Forma clinică cea mai frecventă a insuficienţei ovariene periferice este cea cu deficit total, constituit înaintea apariţiei pubertăţii, denumită şi *anovarie prepubertară* sau *eunuchism feminin*, caracterizată prin neapariţia pubertăţii, instituirea ei fiind condiţionată de tratamentul substitutiv aplicat.

Această formă completă se manifestă în primul rînd prin tulburările severe ale proceselor sexualizării, caracterizate de absenţa dezvoltării caracterelor secundare sexuale, cărora li se alătură şi alte tulburări endocrine, suprarenaliene şi tiroidiene, metabolice, comportamentale şi ale creşterii şi dezvoltării somatice. Astfel, organele genitale externe şi interne îşi păstrează în continuare caracterul lor infantil, sînii nu se dezvoltă, pilozitatea axilară nu apare, putînd să apară totuşi o pilozitate pubiană a cărei dezvoltare este subordonată secreţiilor corticosuprarenale. Talia acestor fete este mult mai mare, membrele inferioare fiind foarte lungi, iar raportul dintre segmentul inferior şi cel superior cu mult supraunitar faţă de normal. Dispoziţia ţesutului adipos nu mai păstrează caracterul ginoid, acumulîndu-se totuşi pe abdomen, bazin şi coapse, ca de

Scanned with OKEN Scanner

altfel şi conformaţia bazinului, remarcîndu-se totodată şi o întîrziere a maturizării osoase.

În formele cu deficit incomplet, pubertatea se poate anunţa cu întîrziere şi/sau să evolueze lent şi incomplet, asociindu-li-se acestor tulburări uneori şi o amenoree primară.

Amenoreea secundară, căreia i se alătură apoi o involuţie a organelor genitale, precum şi alte tulburări metabolice trofice şi din partea altor glande endocrine sînt semnele caracteristice ale unei insuficienţe ovariene instalată postpubertar.

Cînd hipogonadismul apare drept consecinţa unor cauze înnăscute sau a unor factori dobîndiţi, precum şi în condiţiile unor afecţiuni generale severe, manifestările lor clinice ca şi unele date anamnestice vin să întregească tabloul caracteristic al deficitului secretor ovarian, unele investigaţii biologice precizînd etiologia insuficienţei ovariene precum şi caracterul ei central sau periferic.

Insuficienţa ovariană, indiferent de originea sa primară sau hipotalamo-hipofizară, se însoţeşte de o scădere însemnată a nivelelor plasmatice şi urinare ale hormonilor estrogeni, care se păstrează în limitele caracteristice copilăriei şi mai tîrziu, după depăşirea vîrstei pubertare. De asemenea, examenul citovaginal poate pune în evidenţă un indice acidofil foarte scăzut, frotiul fiind atrofic în formele de anovarie şi hipoestrogenic cu celule intermediare şi superficiale bazofile, iar cele acidofile foarte rare în celelalte forme de insuficienţă ovariană primitive sau secundare. Şi complexul pregnandiol înregistrează valori scăzute în formele postpubertare.

În insuficienţele ovariene primitive gonadotrofinele urinare sînt crescute, ca şi nivelele plasmatice ale FSH-ului şi LH-ului, spre deosebire de formele secundare de origine hipotalamo-hipofizară în care aceste valori sînt scăzute.

Tratamentul insuficienţei ovariene este substitutiv şi urmăreşte într-o primă etapă, în formele cu eunuchism, dezvoltarea caracterelor sexuale şi apoi provocarea apariţiei menstrelor, începerea lui fiind subordonată modului de desfăşurare a proceselor creşterii staturale şi a maturizării osoase.

În realizarea primului obiectiv se va recurge la preparatele estrogenice cum sînt *sintofolin* sau altele de tipul *Dietylstilbestrol*, ce pot fi administrate în doze de 1 pînă la 5 mg pe zi, sau *Ethinylestradiol* în doză de 25 μg pe zi, după diferite scheme. Cu o eficienţă mai mare se recomandă în acelaşi scop completarea tratamentului estrogenic cu preparate de *progesteron*.

Odată constituită apariţia caracterelor sexuale, realizată prin dezvoltarea sînilor şi apariţia ciclului menstrual, dozele iniţiale ale preparatelor estrogenice se reduc la jumătate, administrîndu-se de asemenea după diferite scheme ca un tratament de întreţinere.

În condiţiile constituirii unor disfuncţii tiroidiene şi corticosuprarenale, acestui tratament i se pot asocia extrasele de tiroidă şi preparatele cortizonice.

Un alt obiectiv al acestei conduite îl constituite tratamentul etiologic al insuficienţei ovariene, limitat la mijloacele actuale abordabile combaterii acestor cauze.

DISGINEZIILE GONADICE

Sînt cuprinse în această categorie de afecţiuni denumite şi disginezii gonadale, acele anomalii care au ca trăsătură comună o eroare cromozomială răsfrîntă asupra formării perechilor de gonozomi XX şi XY specifice sexului genetic. Aceste anomalii sînt capabile să determine în continuare tulburări severe în dezvoltarea şi activitatea gonadelor şi în desfăşurarea proceselor de sexualizare.

Incidenţa anomaliilor cromozomiale este relativ mare, fiind estimată printre nounăscuţi între 0,5 şi 1%, numărul formelor evidente reducîndu-se la jumătate.

Cele mai numeroase dintre aceste anomalii sînt considerate aberaţiile gonozomiale, a căror prevalenţă este apreciată de Nielson, citat de C. Maximilian, de 199‰ la fete şi de 3,64‰ la băieţi. Purtătorii unor asemenea aberaţii ar fi în număr şi mai mare dacă mulţi dintre ei n-ar fi eliminaţi în cursul vieţii intrauterine.

Scanned with OKEN Scanner

Se ştie că oul lipsit de gonozomii sexuali nu este viabil, după cum cel cu un singur gonozom X poate supravieţui, dar dezvoltarea în continuare a embrionului şi fătului să fie lipsită de gonade şi astfel să nu aibe loc procesele de sexualizare.

Cel de al doilea cromozom, X şi respectiv Y, ce formează perechile de gonozomi XX şi XY, este hotărîtor pentru determinarea sexului genetic şi apoi al celui gonadic, gonozomul X inducînd formarea ovarelor şi cel Y a testiculelor, diferenţierea sexului gonadic masculin impunînd şi desfăşurarea unei activităţi secretorii normale a testiculilor embrionari.

Disgineziile gonadice, încadrate în rîndul tulburărilor de determinare şi diferenţiere a sexelor, apar astfel ca anomalii ale formării gonadelor, ca un răspuns al unor erori în determinarea sexului genetic şi de diferenţiere şi dezvoltare a sexului gonadic, consecutive unor aberaţii gonozomiale din cursul etapelor fecundaţiei, diviziunea celulelor somatice şi germinative petrecîndu-se în mod diferit.

Anomaliile gonozomiale caracteristice disgineziilor gonadice pot îmbrăca aspecte variate, de la *modificări numerice* prin lipsa unui gonozom (XO), a unor poligonozomi (XXY, XYY, XXX etc.) sau mozaicuri (XX/XO, XX/XXY), la *unele alterări morfologice* de tipul unor translocaţii sau deleţii, pînă la unele *mutaţii genice*. Ele apar ca rezultat fie al nondisjuncţiei a unuia sau ambilor gonozomi, sau a unor meioze materne sau paterne, în timpul formulării cuplurilor de gonozomi din cursul fecundaţiei gameţilor anormali, fie ca urmare a formării unui izocromozom X sau a unui cromozom X în inel, sau a unor accidente ale primelor mitoze zigotice, în care nondisjuncţia interesînd o diviziune ulterioară poate întreţine un mozaicism XO/XX/XXX.

Anomaliile cromozomilor de sex cuprind numeroase forme de manifestare, putîndu-se înregistra o aceiaşi tulburare gonozomială în diferite forme clinice, după cum în cadrul unei aceleiaşi forme clinice pot fi întîlnite diferite anomalii gonozomiale, existînd şi entităţi care să corespundă unor aceloraşi tipuri de alterări gonozomiale.

Cauzele anomaliilor cromozomiale sînt mai mult sau mai puţin cunoscute.

Un rol important îl deţine vîrsta înaintată a mamei, fără să se poată face vreo asociere între această vîrstă şi riscul recurenţei lor. Îmbătrînirea gameţilor poate deţine astfel un loc însemnat, apărînd în circumstanţe diferite atît la femeie cît şi la bărbat, indiferent de vîrsta genitorilor.

Infecţiile virale din perioada fecundaţiei oului ar putea determina unele anomalii ale diviziunii celulare, după cum iradiaţiile ionizante să favorizeze apariţia unor nondisjuncţii, mulţi dintre copiii iradiaţi în cursul vieţii intrauterine prezentînd aberaţii cromozomiale.

Un rol cu o anumită semnificaţie îl deţin autoanticorpii materni preexistenţi sau din cursul sarcinii, precum şi contraceptivele orale, raportîndu-se înregistrarea unor asemenea anomalii mult mai numeroase printre copiii concepuţi în lunile imediat următoare întreruperii acestor contraceptive.

Afectarea gonadelor, din cursul anomaliilor gonozomiale, poate fi de diferite grade, de la forme cu agonadism pînă la cele în care aspectul lor poate fi aparent normal, după cum identificarea aberaţiilor gonozomiale se poate realiza cu uşurinţă prin efectuarea cariogramei, sau să ridice mari dificultăţi mai ales în cele însoţite de alterări moleculare.

Din rîndul disgineziilor gonadale fac parte, după Şt. Milcu şi colaboratorii: *disgineziile agonadale*, caracterizate de lipsa gonadelor, cu dezvoltarea şi pentru sexul masculin a tractului genital în sens femeiesc şi absenţa pubertăţii; *disgineziile ovariene*, cu următoarele forme clinice, sindromul Turner cu schiţă de feminizare, disginezia monoovariană, sindromul ovarelor afuncţionale, cel al ovarelor paupere, ovarul virilizant şi sindromul triplo X; *disgineziile testiculare*, din rîndul cărora sînt enumerate sindromul Turner cu fenotip masculin, disginezia monorhitică, sindromul Reinfenstein, disgonomoziile şi anorhidia tardivă; precum şi *disgineziile ambigonadale*, respectiv hermafrodismul adevărat.

Alţi autori, printre care J. C. Desbois şi colaboratorii, includ în grupa disgineziilor gonadice: sindromul Turner, fenotipurile

turneriene cu cariotip normal, respectiv sindromul Noonan, sindromul Klinefelter, cu disginezia gonadică mixtă, disginezia gonadică pură, sau sindromul Harden și Stewart, precum și disgineziile gonadice cu gonadocitom.

Dacă o parte însemnată dintre aberațiile gonozomiale este incompatibilă cu viața, determinînd avorturi spontane sau nașteri de feți morți, cei născuți vii vor prezenta tulburări de intensități variabile ale proceselor de sexualizare și de dezvoltare a tractului genital, precum și a creșterii și dezvoltării somatice și psihointelectuale, un număr însemnat dintre ei fiind subordonați și unor riscuri ale malignizării gonadelor disgenetice.

În continuare vor fi descrise sindromul Turner, sindromul Nooman și sindromul Klinefelter.

Sindromul Turner. Este caracterizat ca o disgenezie gonadică consecutivă unui număr variat de aberații gonozomiale, evoluînd la un subiect cu fenotip feminin, căreia i se asociază și alte numeroase malformații și anomalii congenitale manifestate printr-o mare diversitate de forme.

Aberația cromozomială, în cele mai multe din cazuri, pînă la 80% din ele, este exprimată de lipsa unui gonozom X, formula lor cromozomială fiind 45 XO.

Acest tip de anomalie este recunoscut și ca foarte frecvent, evaluat într-o incidență de 1 la 1 500—2 500, în rîndul populației feminine. El se constituie totodată și ca o cauză importantă de avort spontan, cu o pondere apreciată de pînă la 6% din totalul lor.

Anomalia poate interesa uneori, printr-un defect de structură și cel de al doilea cromozom X, fie prin deleția lui, fie ca un izocromozom sau un cromozom în inel, putînd fi întîlnite și mozaicismele XO/XX, XO/XY, XO/XXX, sau mozaicisme asociate cu anomalii structurale ale celui de al doilea cromozom X.

În sindromul Turner clasic lipsesc corpusculii Barr și comportă în mod cu totul excepțional un cromozom Y sau unele anomalii structurale ale acestui cromozom.

Modificările structurale ale gonadelor, efectuate prin celioscopie și laparatomie exploratorie, sînt strict necesare, chiar și în formele cu formula 45 XO, pentru a evidenția agenezia totală a ovarelor sau reducerea lor aproape completă, la niște bande fibroase foarte subțiri, lipsite de reziduri epiteliale și de celule germinative, sau de recunoaștere uneori a unor resturi funcționale mai ales în formele cu mozaicism.

Manifestările clinice ale sindromului Turner așa cum s-a arătat din definirea lui, sînt reprezentate de semnele foarte variate ale numeroaselor malformații congenitale ce-l pot însoți și a căror diversitate poate fi uneori derutantă pentru suspicionarea lui.

În ciuda totuși a acestor numeroase malformații congenitale, sindromul Turner se poate manifesta încă de la naștere și prin unele semne caracteristice, mai mult sau mai puțin evidente, dar care în timp și îndeosebi în cursul celei de a doua copilării devin pregnante.

Este vorba pe de o parte de aspectul palmat al gîtului, de acel *pterygium colli*, uneori foarte accentuat chiar de la naștere, iar pe de altă parte de dismorfismul ce-l însoțește, denumit și dismorfism turnerian pentru particularitățile lui caracteristice acestui sindrom.

Din perioada de nou-născut se poate remarca cu destulă ușurință greutatea și talia mică a copilului, prezența și persistența pe perioada primei copilării a unor edeme ale extremităților situate mai ales la nivelul dosului mîinilor, plicilor cutanate ale cefei, precum și unele anomalii ale mandibulei, după care apar din ce în ce mai pronunțate manifestările dismorfismului amintit, precum și gîtul palmat caracteristic.

Astfel, în cursul copilăriei se evidențiază în mod pregnant talia și greutatea mică a copilului, disproporția dintre toracele dezvoltat și lărgit, cu distanța intermamelonară îndepărtată, față de scurtimea membrelor inferioare, însoțite de cubitum valgum sau alte anomalii, implantarea foarte joasă, la nivelul cefei, a părului, epicantusul, urechile proieminente, bolta palatină ogivală, precum și alte numeroase anomalii posibile.

Dintre malformațiile congenitale însoțitoare mai frecvent întîlnite sînt, în peste jumătate din cazuri, malformațiile renourinare, cu sau fără hipertensiune arterială,

Scanned with OKEN Scanner

urmate de cele cardiovasculare şi de unele anomalii oculare sau malformaţii osoase, osteoporoza fiind aproape constantă în formele evoluate.

Poate fi prezentă adeseori şi o hipoacuzie, după cum în mod inconstant se întîlneşte şi o întîrziere moderată a dezvoltării psiho-intelectuale.

Sindromul Turner se poate însoţi şi de alte tulburări endocrine cum sînt pseudo-hipotiroidismul sau diabetul zaharat.

În rare cazuri, sindromului Turner i se pot asocia, datorită prezenţei unui singur cromozom X, şi unele eredopatii recesive legate de sex, cum ar fi hemofilia, boala Duchenne, daltonismul.

Manifestările caracteristice insuficienţei gonadice se fac cunoscute clinic abia la vîrsta pubertară şi apoi, cînd instalarea pubertăţii în cele mai multe din cazuri nu are loc, în ciuda unei pilozităţi pubiene reduse, apărută sub influenţa excesului secretor corticosuprarenal şi a maturizării osoase, care se instalează pe fondul unui nanism evident.

Pubertatea poate să apară cu întîrziere şi să evolueze lent şi incomplet în unele forme de sindrom Turner cu mozaicism.

Modificările biologice întîlnite sînt cele caracteristice hipogonadismului hipergonadotropic, remarcîndu-se prin nivelele scăzute plasmatice şi urinare ale estrogenilor, la valorile obişnuite din cursul copilăriei şi prin creşterea marcată a gonadotrofinelor plasmatice şi urinare, precum şi a LH-ului şi STH-ului plasmatic cu mult peste limitele normale din cursul pubertăţii şi adolescenţei, testul Barr fiind negativ.

Tratamentul sindromului Turner se adresează pe de o parte malformaţiilor congenitale ce-l însoţesc, iar pe de altă parte disfuncţiilor caracteristice disgeneziei gonadale ce au loc în perioada de vîrstă corespunzătoare pubertăţii, precum şi eventualelor ei consecinţe mai ales de ordin psihologic.

Tratamentul specific este cel hormonal substitutiv, caracteristic insuficienţei ovariene de origine periferică, urmînd aceiaşi medicaţie şi conduită terapeutică prezentată în cadrul capitolului patologiei ovarelor.

Practicarea unor intervenţii chirurgicale, de exereză a ovarelor, în formele de mozaicism cu cromozom Y, pare a fi conduita actuală recomandată de numeroşi autori.

Sindromul Noonan. Cunoscut mai degrabă sub denumirea de fenotipuri turneriene cu cariotip normal, sindromul Noonan este întîlnit atît la băieţi, sub numele e sindrom Turner cu fenotip XY, cît şi la fete, de sindrom Turner cu fenotip XX.

Păstrarea denumirii de sindrom Turner, masculin sau feminin, cu cariotip normal se datorează asemănării lui cu sindromul Turner clasic cunoscut. Apărînd astfel ca o consecinţă, aşa cum subliniază şi A. M. DiGeorge, a aspectului acordat anomaliilor ce-l însoţesc, în cadrul manifestărilor lui pe primul plan se situează manifestările caracteristice ale dismorfismului, întîrzierea dezvoltării staturale, unele malformaţii congenitale, întîrzierea mintală, prezenţa gîtului palmat într-un număr însemnat din cazuri, precum şi într-o mai mică măsură, tulburările legate de instalarea pubertăţii.

În cele mai multe din cazuri originea lui este necunoscută, unora dintre ele putîndu-li-se recunoaşte, într-o proporţie de pînă la 20% după unii autori, caracterul familial de eredopatie autozomală recesivă.

Totodată, la o parte din rîndul acestor bolnavi se remarcă şi prezenţa anticorpilor antitiroidieni într-o incidenţă cu totul anormală, precum şi asocierea unui pseudohipotiroidism, aspecte de altfel întîlnite şi în unele cazuri de sindrom Turner.

Incidenţa sindromului Noonan este rară, înregistrîndu-se cu o anumită predominenţă printre membrii aceleiaşi familii, dar şi sub forma a numeroase cazuri sporadice.

Manifestările clinice sînt, aşa cum s-a arătat, asemănătoare sindromului Turner, fiind denumit din această cauză şi sindromul pseudo-Turner.

Pe primul plan se situează manifestările dismorfismului, constînd din prezenţa hipertelorismului, implantarea joasă a urechilor, micrognaţia, inserţia joasă a părului, gîtul palmat, deformaţiile toracelui, osteoporoza, ca şi deficitul statural, manifestări ce se evidenţiază, cele mai multe dintre ele, pe parcursul creşterii copilului.

Scanned with OKEN Scanner

Alături de aceste anomalii, adeseori sînt întîlnite şi alte malformaţii congenitale, raportate într-o incidenţă de pînă la 80% din cazuri, din rîndul cărora predomină cardiopatiile congenitale şi în mod deosebit stenoza valvulară pulmonară, sau unele defecte septale.

Întîrzierea mintală, de asemenea moderată, se alătură cu o frecvenţă mult mai mare decît în sindromul Turner, pe cînd tulburările legate de instalarea pubertăţii şi modul de realizare a maturizării sexuale sînt mult mai puţin accentuate, putînd îmbrăca diferite grade ale unei insuficienţe gonadale periferice, de la o întîrziere a instalării ei cu o pubertate incompletă, cu organe genitale normal dezvoltate şi cu o criptorhidie uni sau bilaterală la băieţi, pînă la evoluţia aproape normală a pubertăţii însoţită în mod obişnuit de sterilitate permanentă la băieţi şi inconstantă la fete.

Evoluţia şi prognosticul creşterii staturale, precum şi ale dezvoltării pubertăţii sînt mai bune decît în sindromul Turner, pe cînd cele ale înapoierii mintale mai puţin favorabile, cu precizarea necesară că aceste aspecte trebuiesc individualizate pentru fiecare caz în parte.

Tratamentul acestui sindrom necesită de altfel administrarea medicaţiei hormonale substitutive numai în formele cu dezvoltare incompletă a pubertăţii, tratamentul malformaţiilor cardio-vasculare impunînd o atitudine corespunzătoare în raport cu evoluţia şi complicaţiilor lor şi posibilităţile actuale corective.

Sindromul Klinefelter. Printre cele mai frecvente, dacă nu cea mai ades întîlnită cauză a unui hipogonadism hipogonadotropic şi formă de disginezie gonadală a testiculelor, se situează sindromul Klinefelter, o disginezie tubulară prin non-disjuncţie meiotică, cu cromatină în general pozitivă şi complement gonozomic cu formulă în general 47, XXY.

Se apreciază că unul din aproximativ 750 nou-născuţi prezintă un cromozom complimentar cu formulă XXY, raportîndu-se această anomalie într-o incidenţă globală de 0,2%, iar în rîndul copiilor cu debilitate de 1 : 400 şi chiar de 1 : 100.

Sindromul Klinefelter apare astfel ca o anomalie gonozomială cu o prevalenţă mult mai mare decît celelalte anomalii cunoscute, constituindu-se totodată, alături de sindromul Down, drept una şi dintre cele mai frecvente anomalii cromozomiale. Este în acelaşi timp o cauză importantă a criptorhidiei şi a sterilităţii de mai tîrziu, deţinînd o pondere însemnată, evaluată în jur de 1%, şi în rîndul cauzelor înapoierii mintale.

Manifestările sale clinice se reflectă pe de o parte şi foarte devreme prin simptomatologia diferitelor anomalii ce-l însoţesc, iar pe de altă parte, în perioada pubertară, prin semnele caracteristice ale unui hipogonadism periferic.

În cursul copilăriei, pînă la vîrsta corespunzătoare instalării pubertăţii, pot fi recunoscute manifestările unui sindrom dismorfic dominat de întîrzierea creşterii staturale petrecută mai ales pe seama membrelor inferioare, căreia i se alătură adeseori unele anomalii ale feţei şi scheletului, prin diferite exostoze şi leziuni de osteoporoză, precum şi o întîrziere a dezvoltării intelectului cu Q.I. inferior lui 80, în cel puţin un sfert dintre cazuri.

În afara criptorhidiei, ades întîlnită, organele genitale pot fi mai puţin dezvoltate, sau să se însoţească în rare cazuri de un hipospadias şi chiar în mod excepţional de un pseudohermafrodism masculin.

În perioada de vîrstă corespunzătoare pubertăţii, manifestările clinice sînt dominate de tulburările instalării ei. Astfel, organele genitale vor rămîne în continuare hipoplastice, iar apariţia semnelor secundare sexuale întîrziată, formele cu insuficienţă gonadală severă evoluînd spre un eunucoidism însoţit şi de o dezvoltare somatică de tip feminizant.

Uneori se poate remarca apariţia unei ginecomastii şi a pilozităţii pubiene dezvoltate pe seama creşterii activităţii secretorii estrogene corticosuprarenale. În aceste cazuri estrogenii urinari sînt crescuţi.

Diagnosticul anomaliei gonozomiale se precizează pe baza cariogramei şi idiogramei, stabilindu-se cariotipul, cu care ocazie se evidenţiază cel mai frecvent formula 47, XXY înregistrîndu-se în foarte rare cazuri şi alte tipuri de anomalii gonozomiale (48, XXYY ;

Scanned with OKEN Scanner

48, XXXY; 49, XXXYY), sau unele mozaicisme mai mult sau mai puţin complexe.

Hipofuncţia secretorie testiculară se evidenţiază prin nivelele scăzute ale testosteronului plasmatic, menţinîndu-se în continuare la valorile caracteristice perioadei prepubertare, precum şi uneori a 17-cetosteroizilor urinari, gonadotrofinele urinare şi plasmatice fiind foarte crescute, iar testul de stimulare cu HCG negativ.

Biopsia testiculară, fără să fie necesară, va permite de a fi remarcată în perioada prepubertară diminuarea celulelor germinale, iar la pubertate şi apoi leziunile histologice caracteristice constînd din hialinizarea şi atrofia în majoritatea lor a tubilor seminiferi, cu persistenţa celulelor interstiţiale adeseori hipoplaziate şi chiar o hiperplazie adenomatoasă a celulelor Leydig.

Tratamentul sindromului este specific, adresîndu-se medicaţiei hormonale substitutive, aplicată în cursul pubertăţii în aceleaşi condiţii impuse de către insuficienţa testiculară periferică prin diferite alte cauze, ginecomastiile foarte pronunţate putînd beneficia de intervenţii chirurgicale corective, fără ca sterilitatea să poată fi corectată prin vreun tratament.

UNELE BOLI ŞI ANOMALII ALE ORGANELOR GENITALE

În cadrul expunerilor anterioare legate de patologia gonadelor a fost prezentată o parte însemnată a celor mai importante aspecte privind unele anomalii ale organelor genitale, întîlnite atît la fete cît şi la băieţi, care recunosc pe de o parte o origine comună, iar pe de altă parte apărînd şi ca o consecinţă a însăşi disfuncţiilor gonadale.

Cum cea mai mare parte dintre ele au fost descrise, fie în condiţiile prezentării diferitelor tipuri de pseudohermafrodism izosexual, feminin sau masculin, şi a hermafrodismului adevărat, sau în cursul insuficienţei testiculare a criptorhidiei, în continuare ne vom referi numai asupra unora dintre aceste afecţiuni dobîndite sau înăscute ce nu au fost descrise.

Unele anomalii întîlnite la băieţi. Aceste anomalii pot fi înnăscute sau dobîndite, un loc important deţinîndu-l din rîndul celor înăscute hipo şi epispadiasul, unele fimoze şi parafimoze congenitale, iar dintre cele dobîndite, torsionările testiculelor, stenozele meatului ureteral extern şi balanopostitele.

Hipospadiasul reprezintă o anomalie foarte frecventă, estimată de E. R. Carrington într-o incidenţă de 1 caz la 125 de nounăscuţi şi întîlnită în 87% dintre ele ca un defect minim, asociindu-i-se uneori o criptorhidie, iar formelor severe, pe lîngă deschiderea defectuoasă a ureterului şi o stenoză a meatului său extern.

Etiologia lui este multifactorială, asocierea lui cu o criptorhidie pledînd în favoarea unui pseudohermafrodism izosexual masculin care se constituie de cele mai multe ori ca o anomalie cromozomială autozomală.

Riscul acestei anomalii este legat de caracterul obstructiv pe care îl poate angaja asupra fluxului urinar cu întregul său cortegiu de complicaţii, mai ales atunci cînd se însoţeşte şi de stenoza meatului ureteral, corectarea lui chirurgicală recomandîndu-se a se efectua în jurul vîrstei de 2 ani.

Epispadiasul este o anomalie mai rar întîlnită, raportîndu-se într-o incidenţă de 1 : 30 000. Nu rareori poate însoţi extrofia vezicală, apărută ca o malformaţie a peretelui abdominal. Se asociază uneori şi sindromului Ellis-van Creveld, cunoscut şi sub denumirea de displazie condrodermală cu polidactilie şi malformaţii cardiovasculare.

Tratamentul este de asemenea chirurgical.

Fimoza şi parafimoza congenitală sînt de asemenea anomalii întîlnite relativ frecvent, severitatea lor decurgînd din gradul de dificultate pe care îl angajează asupra desfăşurării normale a micţiunilor, condiţii care impun corectarea lor chirurgicală.

Aceste anomalii foarte strînse prin staza urinară pe care o angajează pot determina cu uşurinţă infecţii secundare urinare, iar parafimozele în plus, pe lîngă durerile intense, şi grave suferinţe ale glandului şi prepuţului impunînd măsuri corective imediate.

Torsionarea testiculelor este o anomalie de o deosebită gravitate prin consecinţele

Scanned with OKEN Scanner

pe care le poate angaja asupra testiculelor, pe primul plan situîndu-se riscul determinării infarctizării şi apoi a necrozării lor, dacă corectarea ei chirurgicală nu are loc imediat, în primele 24 de ore de la constituirea ei.

Uşurinţa cu care se poate instala se datorează în primul rînd modalităţii crescute a testiculelor de a se putea răsuci în jurul axului lor, favorizată se pare şi de unele anomalii anatomice testiculare preexistente, cauzele acestei anomalii fiind de fapt necunoscute.

În cursul acestei torsionări axiale a testiculelor are loc totodată şi răsucirea cordonului lor spermatic, precum şi a vaselor nutritive cu care se interferează.

Anomalia poate interesa unul, în cele mai multe din cazuri, sau ambele testicule, mai ales în formele în care există o reflectare anatomică anormală a tunicii vaginale.

Anomalia poate fi întîlnită din perioada de nou-născut, cînd manifestările ei pot lipsi, sau să se reducă numai la unele modificări de aspect ale scrotului, constînd din hiperemierea sau decolorarea lui, tumefierea sa şi prezenţa unei mase testiculare intrascrotale ce face imposibilă transiluminarea sa.

În perioada de sugar simptomatologia întîlnită este asemănătoare, putîndu-i-se asocia o oarecare stare de agitaţie şi nelinişte.

Mai tîrziu, pe primul plan se situează durerile testiculare, precum şi cele abdominale, uneori febra, greaţa şi vărsăturile lipsite însă de posibilitatea recunoaşterii vreunui antecedent traumatic, greu de diferenţiat însă de simptomele întîlnite şi în cursul unor afecţiuni inflamatorii locale, în care totuşi palparea testiculelor exacerbează durerea.

Torsionarea testiculelor, prin riscul amintit, impune precizarea ei rapidă, precum şi aplicarea unor măsuri terapeutice de urgenţă pentru corectarea anomaliei.

Stenoza meatului extern al uretrei este o anomalie relativ frecventă, a cărei origine rămîne de asemenea necunoscută, formele foarte strîmte necesitînd corectarea lor chirurgicală pentru îndepărtarea tulburărilor de micţiune cu care se însoţesc, precum şi a riscurilor şi complicaţiilor consecutive sindromului obstructiv ce-l realizează asupra fluxului urinar.

Balanopostita este reprezentată de acele procese inflamatorii ce afectează glandul şi prepuţul, apărînd ca o complicaţie a unor infecţii uretrale, sau cel mai ades ca urmare a unor traumatisme minore locale determinate de îmbrăcămintea strîmtă şi aspră a copilului sau de către practicarea masturbării.

Constant, această anomalie se complică cu o fimoză secundară, apărînd în acelaşi timp şi ca o complicaţie frecventă a unei fimoze congenitale.

O altă complicaţie de temut, frecvent posibilă, este reprezentată de infecţia urinară ascendentă.

Manifestările clinice sînt dominate de simptomatologia proprie proceselor inflamatorii locale, foarte dureroase, precum şi de către tulburările severe ale micţiunilor, accentuate de fimoza constituită.

Tratamentul se adresează în primul rînd unor îngrijiri locale, constînd din băi sau comprese umede, calde, spălături şi pansamente antiseptice sau cu pulberi fine de antibiotice şi la nevoie chiar din administrarea unor antibiotice pe cale orală sau parenterală.

Anomaliile şi afecţiunile caracteristice fetelor. Cele mai frecvente anomalii şi afecţiuni interesînd organele lor genitale, în afara celor descrise anterior, sînt vulvovaginitele, lichenul scleros şi atrofic, precum şi unele sîngerări vaginale.

Vulvovaginitele recunosc întotdeauna o origine infecţioasă, putînd fi determinate de către o floră microbiană variată, specifică sau nespecifică, sau foarte rareori de unele infecţii virale, micotice sau parazitare cu tricomonas.

O sursă importantă, cu un potenţial de temut mai ales cînd nu sînt respectate regulile elementare de igienă, îl reprezintă infecţiile tractului genital al mamei.

Cele mai frecvente forme sînt datorate florei coliforme în asociere de multe ori cu germeni aerogeni, urmate de cele determinate de stafilo, strepto şi pneumococ, citîndu-se cazuri consecutive şi unor infecţii cu proteus şi shigella. În toate aceste situaţii sursa de infecţie este reprezentată de flora intestinală,

Scanned with OKEN Scanner

cutanată, sau din mediul ambiant, favorizată de condiţiile precare de igienă.

Nu trebuie neglijate, chiar dacă sînt rar întîlnite, nici vulvovaginitele gonococice prin contact sau contaminare de la mamă, care se pot complica relativ uşor cu o pelviperitonită.

Din rîndul formelor de origine virală un loc deosebit îl deţin cele cu virus herpetic. De altfel infectarea cu virusul herpetic poate avea loc chiar la naştere, de la mamă, cînd infecţia virală a nou-născutului poate îmbrăca un aspect de o foarte mare gravitate prin viremia pe care o determină cu răsunet asupra sistemului nervos central, miocardului sau a altor organe. Pentru evitarea unor asemenea riscuri se recomandă efectuarea cezarienei în toate cazurile cînd gravida prezintă la naştere leziuni herpetice genitale în plină activitate.

Vulvovaginitele micotice sînt mai frecvent întîlnite în perioada neonatală şi mai rar la pubertate, cînd mucoasa vaginală este mai bogată în glicogen, sau după tratamentele prelungite cu antibiotice.

În unele condiţii, vulvovaginitele pot să apară consecutiv şi unor iritaţii mecanice din cursul masturbării, favorizată uneori şi de infestările cu ouă de oxiuri depuse de femela acestor viermi, sau secundar introducerii unor corpi străini intravaginali.

Manifestările clinice sînt dominate de secreţiile vaginale mucopurulente sau seroase, uneori chiar serosanguinolente, rău mirositoare, care pătează chiloţii, precum şi de inflamaţia uneori pruriginoasă sau dureroasă a întregului tract genital extern.

Prezenţa unor secreţii vaginale implică precizarea originei lor bacteriologice, apelîndu-se în tratamentul lor, în toate formele, la măsuri igienice locale şi aplicarea locală a unor creme pe bază de estrogeni în formele cu floră nespecifică, la medicaţia antibiotică în cele cu germeni specifici, a metronidazolului în cele cu tricomonas şi a fungicidelor în cele micotice.

Sîngerările vaginale ridică numeroase probleme în stabilirea originei lor, putînd să apară în diferite circumstanţe.

De cele mai multe ori ele sînt consecinţa unor factori traumatici accidentali, unor manevre manuale din cursul unor iritaţii locale pruriginoase sau al practicării masturbaţiei, sau prin corpi străini introduşi intravaginal.

În unele cazuri ele pot să apară ca o manifestare a prolapsului mucoasei vaginale, sau, foarte rareori, ca un simptom important al unui cancer vaginal sau de col uterin.

Nu rareori sîngerările vaginale pot fi numai expresia clinică a primelor manifestări ale unei pseudopubertăţi izosexuale precoce sau a unei pubertăţi precoce adevărate.

Lichenul scleros şi atrofic, sau scleroatrofic, este o formă clinică a lichenului plan ce interesează atît epidermul cît şi dermul şi a cărui etiologie nu este cunoscută.

Se caracterizează din punct de vedere histopatologic prin prezenţa unui infiltrat lichenian ce separă un epiderm atrofic de un derm papilar hialin, autori diferiţi clasîndu-l din această cauză în grupa sclerodermiilor.

Clinic, se recunoaşte prin leziunile scleroatrofice ce interesează o suprafaţă însemnată a tegumentelor regiunii perianale şi a vulvelor, întîlnindu-se cu localizări mai frecvente şi în regiunea cefii, la umeri sau antebraţe. Aceste leziuni se prezintă sub forma unor macule decolorate şi atrofice, adeseori pruriginoase, centrate de o zonă de aspect cornos, expresie a unei hipercheratoze superficiale şi delimitate de o margine uşor reliefată, uneori de culoare roz.

Evoluţia lui este de durată, persistînd pînă la vîrsta adultă, cînd poate să dispară în mod spontan.

Tumorile vaginale şi ale tractului genital inferior pot fi întîlnite şi în cursul copilăriei, chiar din perioada neo-natală, întîlnindu-se cu o anumită frecvenţă crescută la categoriile de fete ale căror mame au fost supuse unor tratamente cu estrogeni sintetici nesteroizi, de tipul stirbestrolului.

Dintre aceste tumori, sînt citate adenomul şi adenocarcinomul primar, vaginal, cervical sau endocervical, a căror manifestare clinică este dominată de sîngerările vaginale, diagnosticul lor precizîndu-se prin examenul citologic vaginal şi eventual cel biopsic.

Scanned with OKEN Scanner

15

BOLILE METABOLICE

Bolile metabolice sînt cunoscute sub diferite denumiri, ca anomalii ale metabolismului, eredopatii metabolice, sau sub termenul dat de Garrod de erori înăscute ale metabolismului.

Sub aceste denumiri este reunită o patologie foarte variată, consecutivă unor abateri de la desfășurarea normală a diferitelor procese metabolice ale numeroaselor substanțe din organism, determinate de unele deficite enzimatice ce se răsfrîng în comanda, efectuarea și controlul lor.

Afectînd întreaga activitate a organismului, sau în mod predominant a unor organe și aparate, fiecare dintre aceste abateri metabolice se identifică sub forma a numeroase entități clinico-biologice, fiind vorba de un grup foarte variat de afecțiuni recunoscute pînă în prezent într-un număr de peste 700 de boli și sindroame.

În general, aceste afecțiuni au o origine genetică, cunoscute și sub denumirea de chimiodisplazii ce pot avea un caracter homo sau heterozigot, cu mod de transmitere dominant sau recesiv, în raport cu genele mutante anormale, a căror exprimare se poate adresa uneia sau ambelor gene de cuplu, după cum cuplul poate fi realizat printr-o genă mutantă și una normală.

Datorită posibilităților de intervenție ale acestor anomalii în diferitele secvențe ale proceselor de sinteză a proteinelor specifice din cursul embriogenezei, pot avea loc mutații genice anormale cu caracter de specificitate care se răsfrîng asupra echipamentului molecular celular, împiedicînd astfel posibilitatea biosintezei normale a diferitelor și foarte numeroaselor enzime ce participă la buna desfășurare a activităților metabolice celulare.

Fiecare din aceste anomalii biochimice se subordonează particularităților mutațiilor genice rezultate, intervenția lor exercitîndu-se în raport cu tulburarea proceselor sintezei enzimelor respective, ale căror manifestări se pot exterioriza sub o foarte mare varietate de entități patologice, unele din ele fiind foarte devreme incompatibile cu viața.

Bolile metabolice apar astfel drept consecința absenței sau reducerii pe unitatea de timp a activității unor enzime, deficitul funcției enzimatice în unele dintre aceste anomalii apărînd fie datorită absenței complete a sintezei enzimelor interesate, fie producerii unor proteine mutante care nu au capacitatea de a suplini în mod obișnuit această funcție.

Unele anomalii pot fi expresia și a pierderii parțiale a activității enzimatice, reflectînd scăderea capacității enzimelor respective în desfășurarea activității lor, după cum în unele situații activitatea enzimatică poate fi refăcută aproape integral prin prezența numai a unor concentrații mari de coenzime.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinele şi enzimele mutante, aşa cum subliniază Harold M. Nitowski, mai pot fi şi instabile, sau să prezinte o rată accelerată de distrucţie în vitro, pe cînd unele din mecanismele de reducere a activităţii enzimatice se pot complica cu o interacţiune subunitară sau de agregare şi să conducă la alterarea unuia din componenţii polipeptidici subunitari.

Aceste afecţiuni, determinate de dezordinile biochimice consecutive unor defecte înăscute în structura sau funcţiile unor proteine moleculare, nu întotdeauna sînt condiţionate numai de anomaliile secvenţei aminoacizilor primari ai proteinelor respective. Această secvenţă, la rîndul ei este dependentă secvenţei nucleotidului genei care codifică polipeptidele componente, variaţiile structurii sau a funcţiei proteinei respective reprezentînd manifestarea evidentă a genei mutante. Astfel, mutaţiile genice ce au loc nu afectează numai structura primară a proteinei, ea poate totodată influenţa şi rata ei de sinteză şi respectiv concentraţia ei celulară.

Absenţa sau deficitul activităţii unei enzime specifice poate determina unul sau mai multe efecte secundare.

După J. J. Chisolm, se desprind trei aspecte mai importante. Un prim aspect derivă din faptul că substanţa finită ce ar rezulta din procesele enzimatice respective nu mai poate fi produsă, un altul că deficitul ei, în raport cu rolul pe care îl deţine în economia celulară, poate fi de o mai mică sau mai gravă însemnătate, pentru ca atunci cînd ea deţine un rol esenţial, absenţa ei să fie incompatibilă cu viaţa.

Urmare acestor deficite enzimatice se pot produce şi acumulări importante ale unora dintre substanţele precursoare ce nu au putut fi supuse proceselor enzimatice şi nici metabolizate apoi pentru a fi îndepărtate din organism, din această cauză aceste afecţiuni metabolice mai sînt denumite şi tezaurizmoze.

Cînd substanţele tezaurizate sînt toxice pentru organism sau intervin împiedicînd desfăşurarea normală metabolică, ele determină tulburări specifice ce pot fi recunoscute clinic şi biologic cu destulă uşurinţă.

Deficitele enzimatice minore pot fi mai bine tolerate, devenind manifeste prin acumulări de metaboliţi normali, eliminaţi în cantităţi neobişnuite.

Alterarea metabolismului celular va depinde astfel de : *funcţia pe care o deţine proteina mutantă* şi severitatea deficitului constituit, precum şi a modului cum acesta se răsfrînge asupra activităţii diferitelor aparate şi sisteme ; *acumulările de precursori* şi gradul lor de toxicitate ; ca şi de *absenţa unui control feed back* inhibitor faţă de dezordinile metabolice ce au loc.

Prin efectele lor, dezordinile angajate pot interesa pe de o parte metabolismul şi transportul diferitelor substanţe, determinînd unele tulburări metabolice bine definite, iar pe de altă parte activitatea cu predominenţă a unor aparate şi sisteme, angajînd boli sau dezordini de tipul unor hemoglobinopatii, a unor tulburări de coagulare şi hemolize metabolice, a unor defecte în sinteza unor hormoni sau în metabolismul unor vitamine, al unor substanţe minerale sau al unor pigmenţi, precum şi al unor deficite secretorii ce afectează procesele de digestie sau absorbţie intestinală.

Anomaliile metabolismului protetic

ANOMALIILE ACIZILOR AMINAŢI, PURINELOR ŞI PIRIMIDINELOR

Aceste anomalii au fost descrise de către Garrod sub denumirea de erori înăscute ale metabolismului, identificîndu-se din acest grup peste 100 de entităţi.

Ele pot fi întîlnite ca dezordini ale metabolismului acizilor aminaţi, din rîndul cărora fac parte şi dezordinile ciclului ureei, ca dezordini în transportul acizilor aminaţi şi ca dezordini ale metabolismului purinelor şi pirimidinelor. În această categorie pot fi incluse şi anomaliile unor proteine sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

ANOMALIILE METABOLISMULUI ACIZILOR AMINAȚI

Din rîndul acestor erori înăscute fac parte foarte numeroase boli cum sînt: fenilcetonuria, tirozinoza, alcaptonuria, albinismul, histidinemia, leucinoza sau boala siropului de arțar, hiperglicinemia cetotică și necetotică, hipervalinemia, acidemiile metilmalonică și izovalerică, oxaloza, hiperprolinemia și hiperoxiprolinemia, cistatinuria, homocistinuria etc., sau ca dezordini ale ciclului ureei, aciduria argininsuccinică, hiperamonemia și citrulinemia.

Din rîndul acestor afecțiuni, în raport cu severitatea și incidența lor crescută se desprind ca forme grave fenilcetonuria, leucinoza, hiperglicinemiile, tirozinoza, hiperamoniemiile, cistinoza și oxaloza, iar leucinoza, acidemia metilmalonică sau izovalerică, hiperglicinemiile cetotică și necetotică ca dezordini foarte grave ce pot determina moartea imediată a nou-născutului, sau să se prezinte sub forma unor afecțiuni foarte severe cu debut foarte devreme.

Cea mai mare parte dintre aceste boli se caracterizează clinic prin întîrzierea dezvoltării somatice și psihomotorii a copilului, conducînd în timp la arierație mintală ireversibilă, hepatomegalie și acidoză metabolică, tulburări ce pot fi corectabile sau ameliorate printr-o depistare precoce a deficitului enzimatic și aplicarea unui tratament substitutiv, dar mai ales dietetic.

Din acest punct de vedere s-au realizat progrese importante privind posibilitatea identificării lor, precum și în dietetica specializată a acestor „blocuri metabolice", cum mai sînt denumite de P. Royer, care oferă condiția pe de o parte a suprimării efectelor toxice ale substanțelor acumulabile, iar pe de altă parte a compensării carențelor consecutive deficitului activității enzimatice, caracteristică apărînd fenilcetonuria.

FENILCETONURIA

Este cea mai frecventă encefalopatie metabolică, denumită și oligofrenia fenilpiruvică sau boala Folling, fiind vorba de o eredopatie recesivă autozomală enzimatică, determinată de absența sau lipsa de activitate a fracțiunii libere a *fenilalanin-hidroxilazei* cu rol de a transforma fenilalanina în tirozină în prezența N.A.D.P. redusă.

Afecțiunea face parte din rîndul anomaliilor ce necesită un tratament dietetic cît mai precoce, din perioada de nou-născut chiar, constituindu-se ca o urgență ce trebuie depistată încă din această etapă. Din această cauză a fost descrisă în primul volum al acestei lucrări la pagina 93.

ANOMALIILE METABOLISMULUI TIROZINEI

Tirozina deține un rol esențial în structurarea hormonilor tiroidieni sau în sinteza catecolaminelor, prin precursorul lor DOPA rezultat din oxidarea ei, precursor totodată și al acidului vanilic și vanilin mandelic, participînd prin acest intermediar și la sinteza pigmenților melanici.

În cadrul acestor dezordini, este vorba de unele anomalii ale catabolismului tirozinei, care pentru a fi degradată complet în acid fumaric și aceto-acetic și să intre astfel în ciclul Krebs și respectiv în formarea corpilor cetonici, parcurge 5 etape succesive de degradare, fiecăreia dintre ele corespunzîndu-i o enzimă specifică, necesară transformărilor respective.

Este vorba în ordine de *tiroxin-transaminaza, parahidroxifenil-piruvat (piruvicacid)-oxidaza, homogentisicaza, tirozinhidroxilaza* și *tirozinaza*.

O parte dintre aceste transformări sînt reversibile, ca cele de transaminare prin intermediul unei *transferaze*, după cum inhibarea *parahidroxifenilpiruvat-oxidazei* prin propriul său substrat este împiedicată de către ac. ascorbic.

Deficitele tranzitorii sau permanente, complete sau incomplete, în aceste enzime, pot fi cauza unor grave dezordini metabolice transpuse pe plan patologic prin unele afecțiuni caracteristice.

Astfel, pentru convertirea ac. parahidroxifenil-piruvic rezultat din transaminarea tiroxinei în acid homogentizic este necesară enzima hepatică *parahidroxifenil-piruvat-oxidaza*. Deficitul în această enzimă determină

Scanned with OKEN Scanner

o *hipertirozinemie* cu *tirozilurie* exprimată de excreţia tirozinei şi a acizilor parahidroxi-fenil-piruvic, lactic şi acetic.

Deficitul acestei enzime fundamentale, aşa cum subliniază şi J. J. Chisolm, poate să apară în condiţii clinice variate, descriindu-se o formă tranzitorie a prematurilor şi chiar a născuţilor la termen, uşor corectabile prin administrarea vitaminei C.

În mod secundar el mai poate fi întîlnit şi în cursul afecţiunilor hepatice sau în cursul sindromului de malnutriţie.

Sînt descrise patru varietăţi mai importante de tirozinemii excesive la nou-născut şi sugar şi anume : *defectul tranzitor* amintit ; *deficitul în tirozin-transaminază*, definit clinic sub numele de tirozinemie, boală familială rară, caracterizată prin întîrzierea dezvoltării mintale ; *hipertirozinemia acută secundară* din cursul intoleranţei la fructoză ; precum şi *tirozinoza*.

Tirozinoza. Afecţiune cu mod de transmitere autozomal recesiv, are definit ca deficit primar enzimatic absenţa se pare a activităţii *parahidroxifenil-piruvat-oxidazei*, caracterizîndu-se astfel printr-o anomalie legată de degradarea tirozinei şi metioninei, urmată de instalarea constantă a unei hipertirozinemii şi a unei hipermetioninemii.

Sînt descrise două forme, una întîlnită la bărbaţii adulţi, forma Medes, iar alta la copii, tirozinoza Sakai, cu o formă particulară nounăscutului descrisă la Quebec.

Manifestările clinice pot avea un caracter acut, exprimate printr-o ciroză hepatică cu icter şi un sindrom hemoragic grav, apărute în perioada neo-natală, a căror evoluţie fatală se petrece în săptămînile următoare.

De cele mai multe ori primele manifestări apar mai tîrziu, în perioada de sugar, caracterizîndu-se prin prezenţa unei hepatomegalii cu evoluţie spre ciroză şi a unei splenomegalii cu hipersplenism. Acestora li se alătură apoi manifestările unei tubulopatii complexe cu acidoză, hipercalciurie, glicozurie şi hiperaminoacidurie, însoţită de o întîrziere marcată a dezvoltării staturo-ponderale şi un rahitism vitamino-rezistent.

Modificările biologice întîlnite, pledînd în favoarea diagnosticului, constau din creşterea marcată a tirozinei, peste 10 mg/100 ml şi a metioninei în serul sanguin, fenilalaminemia fiind normală, tiroziluria importantă, eliminarea crescută de acizi fenolici, precum şi diminuarea activităţii *parahidroxifenil-piruvat-oxidazei*, fără a putea fi influenţată prin administrarea de ac. ascorbic.

Evoluţia bolii este fatală, moartea survenind foarte devreme sau în anii următori.

Tratamentul ei se adresează unor restricţii dietetice, limitîndu-se aportul zilnic al fenilalaninei pînă la 60 mg/kg corp greutate şi în 24 de ore, al tirozinei pînă la 70 mg/kg corp şi zi şi al metioninei pînă la 80 mg/kg corp şi zi, putînd fi folosite în acest scop şi unele produse industriale dietetice cum sînt Tirosidon, Albumaid etc.

Alte erori metabolice legate de metabolismul tirozinei sînt albinismul şi alcaptonuria.

Albinismul. Este o afecţiune ereditară metabolică recesivă, caracterizată prin cele trei tipuri biologice, în care activarea tirozinazei fiind afectată prin mecanisme necunoscute, ea nu mai poate fi convertită în DOPA şi DOPA-chinonă. Este vorba astfel de o anomalie al cărei defect se limitează la nivelul pigmentului celular, melanocitul, devenit incapabil de a mai forma melanina.

Boala este întîlnită şi la peşti, păsări şi mamifere, la om manifestîndu-se prin absenţa pigmentului celular al tegumentelor, retinei şi părului.

Tegumentele sînt de culoarea laptelui, părul este creţ şi alb sau blond deschis, pupilele roşii în copilărie, devenind închise la culoare la vîrsta adultă, iar irisul este în general albastru.

Există forme clinice generalizate sau limitate numai la unele din aceste particularităţi, după cum unele cazuri se pot asocia şi cu modificări particulare pigmentare ale celulelor reticulo-endoteliale din măduva osoasă, ficat şi ganglionii limfatici.

Alcaptonuria. Apare de asemenea ca o dezordine ereditară autozomală recesivă a metabolismului fenil-alanin-metionină, formele heterozigote fiind din punct de vedere clinic aparent normale.

Anomalia constă din deficitele activităţii la nivelul ficatului şi rinichilor a *oxidazei*

Scanned with OKEN Scanner

acidului homogentizic, caracterizîndu-se prin acumularea și excreția urinară a ac. homogentizic și a produșilor lui oxidați.

Prin acest deficit sînt oprite procesele catabolice ale tirozinei, urinile bogate în produșii rezultați devenind foarte închise la culoare din perioada de sugar, criteriu important pentru diagnostic.

În timp și îndeosebi în perioada adultă, pot fi observate depuneri de pigment brun sau albastru la nivelul sclerelor. Aceste depuneri se pot extinde și la nivelul țesutului fibros, determinînd unele procese inflamatorii articulare, cu deosebire la nivelul coloanei vertebrale și apoi a articulațiilor mari, manifestîndu-se ca un reumatism anchilozant cu evoluție în pusee.

Primele manifestări pot fi recunoscute de la naștere sau foarte tîrziu, constînd din înegrirea la culoare a urinilor după expunerea lor la aer. Evoluția bolii este foarte lungă, fără să influențeze durata de viață și dezvoltarea intelectuală a copilului.

ANOMALIILE ACIZILOR AMINAȚI SULFURAȚI

Metionina, cistina și cisteina sînt aminoacizii sulfurați care în mod obișnuit pătrund în organism prin intermediul alimentației.

Metionina, acid aminat esențial, este convertită printr-un stadiu intermediar de transformare în homocisteină și apoi în cistationină, sub efectul enzimatic al *cistationin-sintetazei*, transformîndu-se în continuare în cisteină, sub acțiunea *cistationinazei*.

Cisteina, la rîndul ei, este convertită sub acțiunea *citocromoxidazei* în cistină, cistina putîndu-se reconverti în cisteină prin intermediul acțiunii *cistein-reductazei* și al *hidrolazei acidului lizozomial*.

În cursul acestor procese de degradare a metioninei are loc pierderea grupării sale metilice și apoi a unui atom de sulf.

Dintre anomaliile genetice cele mai importante legate de tulburarea acestor procese metabolice sînt citate: homocisteinemia, cistationinemia și cistinoza, anomaliile pasibile fiind mult mai numeroase, în raport cu fiecare din deficitele enzimatice respective.

Unele hipermetioninemii pot fi tranzitorii, întîlnindu-le în perioada neonatală, mai ales la prematuri, determinate de imaturitatea activității enzimatice caracteristică acestei perioade.

Ca manifestări secundare, hipermetioninemiile mai pot însoți unele afecțiuni grave hepatice, sau hipertirozinemiile.

În cadrul tulburărilor metabolismului metioninei se descrie și un sindrom de malabsorbție a metioninei, manifestîndu-se prin diaree, convulsii, tahipnee, factor particular și o întîrziere în dezvoltarea psiho-intelectuală.

Homocistinemia. Boală recesivă autozomală cu o frecvență apropiată de a fenilcetonuriei, este determinată de deficitul înăscut în *cistation-sintetază*, încadrîndu-se în rîndul sindromului homocistinuric.

Manifestările sale predominente sînt de ordin neuropsihic, cărora li se alătură unele manifestări dismorfice și osoase, vasculare, oculare și cutanate.

Tabloul clinic al anomaliei este dominat astfel de semne neurologice piramidale cu hipotonie musculară și deformări ale coloanei vertebrale și membrelor, convulsii, întîrziere în dezvoltarea psihointelectuală la aproape jumătate din copii, hepatosplenomegalie, anomalii oculare.

Se descriu două forme de homocistinemii și anume, *o formă piridoxino-dependentă*, răspunzînd astfel favorabil la doze mari de vitamină B_6, în care anomalia este dependentă legăturilor dintre enzimă și coenzimă și *o formă cu deficit direct al enzimei*, față de care vitamina B_6 este inactivă.

Diagnosticul anomaliei se precizează prin punerea în evidență din urină a homocisteinei și absența sau deficitul enzimei de la nivelul ficatului, cercetată cu ajutorul biopsiei.

Tratamentul este dietetic, constînd pentru formele piridoxinorezistente din scoaterea metioninei din alimentație și înlocuirea ei cu cistină sau colină, iar pentru formele piridoxino-dependente din administrarea vitaminei B în doze de 500 pînă la 1 000 mg în 24 ore, criteriu important și pentru diagnosticul lor diferențial.

Scanned with OKEN Scanner

Cistationinemia. Este o anomalie recesivă autozomală, datorîndu-se deficitului enzimatic în *cistationază*, cel mai adesea piridoxinodependentă.

Manifestările clinice sînt foarte variate, cele mai frecvent întîlnite fiind convulsiile și întîrzierea mintală. Multe din cazuri pot fi și asimptomatice. Caracteristică bolii îi este cistatonuria marcată.

Tratamentul afecțiunii constă din scoaterea metioninei din alimentație și înlocuirea ei cu cistină și colină, precum și din administrarea vitaminei B_6, în doză de 5—20 mg pe zi.

Cistinoza. Este de asemenea o anomalie autozomală recesivă al cărei deficit enzimatic nu este încă precizat, dar care se presupune a fi legat de absența unei *hidrolaze a acidului lizozomial*.

Sînt descrise două forme clinice, o formă a copilului, cu debut din perioada de sugar, recunoscîndu-se prin accidente grave de deshidratare, acidoză și hipokaliemie, și o formă a adultului, foarte bine tolerată.

Forma copilului se caracterizează în continuare și prin alte manifestări și anume : o poliurie marcată cu urini puțin concentrate, dar cu conținut bogat în acizi aminați și uneori în glucoză ; un rahitism vitaminorezistent hipofosfatemic, consecutiv tubulopatiei ce însoțește această anomalie ; precum și prin unele tulburări oculare.

Precizarea diagnosticului se face prin punerea în evidență a cristalelor de cistină la nivelul mucoasei conjunctivale și corneii, măduvei osoase, din leucocite, sau fibroblaștii țesutului cutanat.

Evoluția bolii este de obicei fatală și lipsită de un tratament eficient, sfîrșind în timp printr-o insuficiență renală cronică.

DEZORDINILE DIN GRUPUL AMINOACIZILOR CU LANȚURI RAMIFICATE

Din acest grup de aminoacizi fac parte leucina, izoleucina și valina, care conțin un grup metil legat de una din catenele lor laterale.

În procesele lor metabolice, pentru transaminarea valinei în ac. alfa-ceto-izovaleric intervine o *transaminază*, iar pentru convertirea leucinei în ac. alfa-ceto-izocaproic și apoi în ac. izovaleric, ca și pentru transformarea izoleucinei în ac. alfa-ceto-beta-metilvaleric în ac. metilbutiric și a ac. alfa-izovaleric în acid izobutiric este necesară intervenția unor *decarboxilaze*. De asemenea, pentru convertirea în continuare a ac. izovaleric în ac. beta-metilglutaconil-CoA este necesară prezența unor *dehidrogenaze* și *carboxilaze complexe*, alături de diferiți cofactori.

Astfel, degradarea acestor trei acizi aminați cu lanțuri ramificate comportă etape comune de transaminare reversibilă, precum și de decarboxilare oxidativă ireversibilă, fiecare dintre ele sub efectul a numeroase enzime și cofactori enzimatici.

Deficitele în unele din aceste enzime pot determina apariția unor dezordini metabolice bine definite cum sînt : leucinoza sau boala siropului de arțar, acidemia izovalerică, valinemia, aciduria beta-hidroxi-izovalerică, izoleucin-leucinemia, acidemia propionică, acidemia metilmalonică, deficiența aceto-acetil-CoA-tiolaza etc.

Leucinoza. Denumită și boala siropului de arțar după mirosul caracteristic al urinii, este cea mai frecventă dintre aceste anomalii genetice cu caracter familial, al cărei mod de transmitere este autozomal recesiv.

Se caracterizează clinic prin trei varietăți de forme : o formă permanentă foarte gravă, o formă intermitentă și o formă cu unele variante greu de a fi clasate.

Forma permanentă, particulară nou-născutului, devine cunoscută clinic din primele zile de la naștere, printr-un grup de manifestări legate de dificultățile de supt ale copilului, apariția vărsăturilor și a tulburărilor respiratorii manifestate prin apnee și cianoză, precum și a colapsului, cu ștergerea reflexelor arhaice, prezența unor hipertonii intermitente și instalarea morții rapide în lipsa unui tratament, sau mai tîrziu, cînd se constituie tulburările grave neuropsihice.

Dezordinile metabolice întîlnite constau din prezența în sînge și urină în cantități mari a valinei, leucinei și izoleucinei, puse în evidență prin examene cromatografice, precum și a derivaților lor cetoacetici în urină, care are un miros specific, asemănător siropului de arțar sau caramel. Aceste tul-

Scanned with OKEN Scanner

burări se însoțesc frecvent și de o hipoglicemie prin hiperinsulinism și deficitul de glucogeneză protidică.

Tulburările metabolice întîlnite se datoresc deficitului enzimatic în *decarboxilazele* celor trei acizi alfacetonici, care poate fi pus în evidență și în leucocite sau fibroblaștii copilului, precum și din celulele lichidului amniotic.

Tratamentul impune măsuri de urgență în formele severe cu colaps, recurgîndu-se la nevoie și la dializa peritoneală, măsurile dietetice constînd din suprimarea din alimentație a acestor acizi aminați cu lanțuri ramificate, cu limitarea totodată și a aportului lipidic.

O variantă a leucinozei este reprezentată de *forma tiaminodependentă* față de care măsurile terapeutice solicită în plus administrarea vitaminei B_1.

Deficitele transaminării. Sînt foarte rar întîlnite, citindu-se un număr restrîns de cazuri pentru dezordinile cu deficit în *valintransaminază* și un număr și mai redus pentru deficitul în *leucin* și *izoleucin-transferază*, deficit caracteristic hiperleucinemiei.

Acidemia izovalerică. Apărînd ca o dezordine a metabolismului acizilor aminați cu lanțuri ramificate, se datorează unui deficit înăscut în *izovaleryl-CoA-hidrogenaza*, împiedicînd astfel catabolismul în continuare al leucinei și acumularea foarte crescută a ac. izovaleric. Anomalia este rar întîlnită, caracterizîndu-se ca o eredopatie autozomală recesivă.

Se manifestă clinic din perioada de nounăscut, cînd îmbracă de obicei un caracter grav, fatal, sau mai tîrziu, prin crize repetate de acidoză metabolică și cetoză, însoțite de vărsături, stupoare pînă la comă, coincizînd cu prînzuri bogate în proteine sau unele stări infecțioase intercurente. Caracteristic îi este mirosul foarte neplăcut al urinilor și transpirației, accentuat în perioadele de criză.

Modificările biologice întîlnite, evidențiate cu ajutorul cromatografiei, relevă creșterea însemnată în sînge și urină a acidului izovaleric și a produșilor lui de conjugare cu glicina, mai ales în perioadele de criză, un bun indicator pentru diagnostic constituindu-se, alături de mirosul neplăcut al urinilor, prezența în urină între crize a izovaleryl-glicinei.

Tratamentul acestei anomalii este asemănător cu cel al leucinozei, constînd în principal din restricțiile alimentare amintite.

Acidemia metilmalonică. Anomalia genetică transmisă autozomal recesiv, este de asemenea rar întîlnită, fiind determinată de deficitul a trei enzime distincte, respectiv deficitul în *apoenzima metil-malonil-CoA-mutaza*, anomalia *coenzimei dezoxiadenozilcobalamina* și deficitul în *metil-malonil-CoA-racemază*.

Aceste deficite pot fi puse în evidență prin dozări enzimatice din celule amniotice încă din cursul vieții intrauterine, sau apoi din leucocite, celulele fibroblastice sau ficat, prin puncție biopsie.

Modificările biologice consecutive acestor dezordini constau din acumularea în sînge, lichidul cefalorahidian și urină a acidului metilmalonic, mai ales în cursul crizelor de acidemie, însoțindu-se uneori și de o creștere a acidului propionic.

În perioadele dintre crize valorile acidului metilmalonic sînt scăzute, dar precursorii lui, mai ales valina, sînt acumulați în cantități crescute, favorizînd în condițiile excesului alimentar protidic acumulările de acid metilmalonic și instalarea acidocetozei. Acidul metilmalonic este crescut și în lichidul amniotic, ca și în urinile mamei.

Alături de aceste modificări biologice mai pot fi întîlnite și alte anomalii, semnalîndu-se creșterea posibilă a glicinei sanguine și urinare, creșterea lactatemiei, piruvatemiei, uricemiei și a amoniemiei.

Manifestările anomalici se fac cunoscute clinic printr-o formă foarte gravă cu debut precoce și evoluție fatală din perioada neonatală și o formă tardivă mai mult sau mai puțin severă, apărînd la alte vîrste și evoluînd episodic, prin crize de acidocetoză severă, însoțite de tulburări digestive cu vărsături incoercibile și pierderea stării de conștiență de la torpoare pînă la comă profundă. Între crize starea copilului este aparent bună, el prezentînd totuși o hipotrofie staturo-ponderală însemnată precum și o întîrziere moderată psihomotorie.

Scanned with OKEN Scanner

Crizele sînt provocate de aportul protidic crescut, stările infecţioase intercurente sau unele traumatisme.

Tratamentul ei în timpul episodului acidocetozic constă din măsuri urgente de combaterea lui, iar între accese din aplicarea unor măsuri dietetice asemănătoare leucinozei. În timpul crizelor se va putea administra vitamina B_{12}, dat fiind faptul că o parte din aceste forme pot fi vitamino-B_{12}-dependente.

ANOMALIILE METABOLISMULUI GLICINEI

Catabolismul complet al glicinei urmează de cele mai multe ori patru căi pentru a se transforma în serină şi apoi în acid piruvic, sau să se transforme într-un precursor al porfirinelor, după cum prin procese de dezaminare să depăşească mai multe etape intermediare ireversibile şi să se transforme în acid oxalic, sau să participe la formarea acidului hidroximetil-tetrahidrofolic.

În aceste procese de degradare participă un număr însemnat de enzime ale căror deficite pot angaja diferite dezordini transpuse clinic şi biologic prin unele sindroame, din rîndul cărora fac parte hiperglicinemiile cu sau fără cetoză, sarcosinuria, hiperoxalemia primitivă sau oxaloza şi acidemia D-glicerică.

Hiperglicinemiile. Sînt dezordini metabolice caracterizate de creşterea în cantităţi anormale a glicinei în sînge şi urină, determinate de diferite deficite enzimatice.

Hiperglicinemia cu cetoză. Este apreciată de J. Boisse ca un sindrom biologic heterogen cu etiologie multiplă, în care hiperglicinemia este secundară inhibiţiei conversiunii glicinei în serină de către acizii organici derivaţi ai acizilor aminaţi ramificaţi acumulaţi. În această formă au fost individualizate mai multe deficite enzimatice cum ar fi *metilmalonil-CoA-izomeraza, propionil-CoA-carboxilaza, izovaleryl-CoA-dehidrogenaza,* care din punct de vedere biologic se manifestă prin determinarea hiperglicinemiei cu creşterea valorilor anormale ale glicinei şi în urină.

Din punct de vedere clinic, manifestările acestui sindrom se fac cunoscute foarte devreme, din perioada neo-natală, cînd angajează o acidocetoză foarte gravă cu evoluţie adeseori fatală în zilele sau săptămînile următoare.

Alteori evoluţia bolii poate îmbrăca un caracter episodic, manifestat prin crize de hiperglicinemie cu acidocetoză şi tulburări nervoase accentuate sau declanşate de stări infecţioase intercurente. În aceste cazuri dezvoltarea somatică, dar mai ales neuropsihică a copilului este influenţată în mod nefavorabil, asociindu-li-se adeseori şi o osteoporoză.

Hiperglicinemia fără cetoză. Este o anomalie autozomală recesivă mult mai frecventă decît forma cu cetoză, caracterizată de asemenea de creşterea anormală şi constantă a glicinei în sînge şi urină, dar şi în lichidul cefalorahidian, fiind se pare datorată unor dezordini enzimatice privind scindarea primară a glicinei.

Uneori i se poate asocia o hiperamoniemie precum şi o supraîncărcare în valină, greu tolerată.

Manifestările clinice pot avea un debut precoce din perioada neo-natală, fiind predominate de o simptomatologie neurologică gravă, pe primul plan situîndu-se convulsiile, starea letargică şi coma.

Depăşită această etapă, devin severe sechelele neurologice care se continuă sub forma unei encefalopatii convulsivante cu înapoiere mintală foarte accentuată.

Formele cu debut tardiv au o evoluţie progresivă, fiind lipsite de caracterul episodic întîlnit în formele cu cetoză.

Tratamentul hiperglicinemiilor se limitează la unele măsuri dietetice şi administrarea unor medicamente ca benzoatul de Na sau aspirina, ce au o acţiune de conjugare a glicinei, fără a se înregistra efecte favorabile.

ANOMALIILE METABOLISMULUI TRIPTOFANULUI

În cadrul proceselor sale metabolice, cea mai importantă cale pe care o urmează triptofanul este cea legată de transformarea sa în acid nicotinic şi apoi în nicotinamidă,

Scanned with OKEN Scanner

participînd şi la formarea serotoninei, într-o măsură cantitativ mai redusă.

Transformarea sa în nicotinamidă implică o activitate enzimatică complexă, reprezentată într-o primă etapă de *triptofan-pirolaza* hepatică şi *N-formil-cinurenina* şi coenzimele tiamina şi riboflavina, după care activitatea enzimatică este preluată de către *cinureninază* şi coenzima piridoxal-fosfat, cînd este eliberată şi o moleculă de alanină, urmată de activitatea unei *transaminaze* şi apoi de cea a *triptofan-hidroxilazei*, iar în final de *a hidroxitriptofan-decarboxilazei*.

Transformarea triptofanului în serotonină se realizează în două etape, de oxidare sub acţiunea *triptofan-hidroxilazei* şi de decarboxilare în serotonină sub acţiunea *monoamino-oxidazei* şi a coenzimei piridoxal-piruvat.

Fiecare deficit enzimatic petrecut în una din secvenţele acestor transformări poate angaja dezordini metabolice cărora să le corespundă unele manifestări clinico-biologice caracteristice.

Anomaliile metabolice privind căile de formare a nicotinamidei, deşi sînt foarte rare, pot să apară într-un număr mai variat de forme clinico-biologice, din rîndul cărora fac parte: **aciduria xanturenică piridoxino-dependentă,** boală familială foarte rară, corectabilă prin administrarea de vitamină B_6; **triptofanuria congenitală,** asemănătoare din punct de vedere clinic cu boala Hartnup prin manifestările neurologice şi înapoierea mintală ce o însoţesc, determinată de un blocaj al activităţii *triptofan-pirolazei;* precum şi **hidroxi-cinureninuria,** anomalie foarte rară datorată probabil deficitului în *cinureninază*, manifestîndu-se prin anemie hemolitică, întîrziere a dezvoltării staturale şi înapoiere mintală.

Anomaliile privind formarea serotoninei pot fi întîlnite şi în cursul altor boli metabolice cum ar fi fenilcetonuria, leucinoza, histidinemia sau unele psihoze depresive.

ANOMALIILE METABOLISMULUI HISTIDINEI

Histidina, pentru a ajunge în stadiul de acid glutamic şi acid N_5 formimino-tetrahidrofolic, parcurge un şir însemnat de transformări metabolice sub efectul unei activităţi enzimatice complexe, constînd din unele procese de dezaminare şi oxidare, de deschidere a unui nou ciclu şi de transformare în acid formimino-glutamic, iar în final de transfer a unui radical formil.

Totodată, histidina mai parcurge şi alte căi enzimatice de transformare în histamină sau carnosina cerebrală şi musculară.

Deficitele unor enzime interesate în aceste procese metabolice se pot manifesta clinic şi biologic printr-o patologie caracteristică, recunoscînd din rîndul acestor afecţiuni unele entităţi cum sînt: histidinemia, deficitul în formimino-transferază, carnosinemia şi deficitul în urocanază, cea mai frecventă fiind histidinemia.

Histidinemia. Este o eredopatie autozomală recesivă relativ frecventă, a cărei prevalenţă este estimată printre nou-născuţi de 1 la 12 000—15 000 de cazuri, datorîndu-se deficitului enzimatic în *histidază*.

Ea poate fi depistată încă din cursul vieţii intrauterine prin dozarea histidazei din celulele amniotice şi la nou-născut prin teste de inhibare microbiană sau cromatografice din sînge şi urină. Deficitul enzimatic mai poate fi pus în evidenţă prin cercetarea şi dozarea histochimică a enzimei din celulele pielii şi ficatului.

Din punct de vedere clinic formele heterozigote pot fi aparent normale, pe cînd în cele homozigote manifestările întîlnite sînt de ordin neuropsihic, constînd din tulburări de vorbire, o oarecare întîrziere a dezvoltării mintale, formele severe însoţindu-se şi de convulsii, o întîrziere a dezvoltării somatice şi osoase, precum şi unele modificări hematologice de tipul unei anemii hipocrome şi a unei purpure trombocitopenice. Adeseori aceşti copii au părul de culoare deschisă şi ochii albaştri.

Modificările biologice pun în evidenţă o creştere anormală a histidinei sanguine şi în urină a derivaţilor săi transaminaţi, concomitent uneori şi cu scăderea serotoninei plachetare şi din sînge şi creşterea valorilor urinare şi sanguine a alaninei.

Tratamentul anomaliei este de ordin dietetic, constînd din suprimarea histidinei din alimentaţie.

Scanned with OKEN Scanner

DEZORDINILE METABOLICE ALE AMINOACIZILOR CICLULUI UREEI

Sînt cunoscute pînă în prezent 5 tipuri de enzime ce intervin în cadrul ciclului de epurare a NH_3 şi respectiv în formarea ureei şi anume : *carbonil-P-sintetaza*, *ornitin-transcarbamilaza*, *arginin-succinat-sintetaza*, *arginin-succinin-liaza* şi *arginaza*, transformarea prolinei şi glutamatului în ornitină realizîndu-se prin intermediul activităţii *ornitin-cetoacid-aminotransferazei*.

Deficitul fiecăreia dintre aceste enzime este determinat de mutaţii genice al căror mod de transmitere este autozomal recesiv, anomaliile respective fiind denumite generic **hiperamoniemii ereditare,** caracterizate din punct de vedere clinic printr-un grup de manifestări comune de ordin neurologic ce constau din convulsii, stări repetate de comă şi întîrziere în dezvoltarea psiho-intelectuală.

Ca entităţi clinice se disting : **citrulinuria,** datorată deficitului în *arginin-succinat-sintetază*, prezentînd o citrulinemie foarte crescută ; **aciduria arginin-succinică,** determinată de absenţa *arginin-succinat-liazei* hepatice, eritrocitare şi cerebrale, care recunoaşte o formă acută însoţită în plus de o hepatomegalie importantă, o eliminare crescută a ac. arginin-succinic şi o evoluţie gravă, precum şi o formă cronică cu evoluţie mai ştearsă ; **hiperargininemia,** caracterizată de creşterea foarte marcată a argininei în sînge, lichidul cefalorahidian şi urină ; **ornitinemia,** consecutivă deficitului în *ornitin-cetoacid-aminotransferaza*, care se mai însoţeşte şi de un icter neonatal prelungit, ciroză, întîrziere în dezvoltarea somatică şi glicozurie.

Aceste hiperamoniemii trebuiesc diferenţiate de amoniemia prin intoleranţă la lizină, sau alte hiperamoniemii prin anomalii enzimatice în afara ureogenezei, cum sînt hiperornitinemia tip I şi anomaliile ac. aminaţi ramificaţi.

DEZORDINILE ÎN TRANSPORTUL AMINOACIZILOR

Din această categorie de anomalii fac parte un număr însemnat de eredopatii autozomale recesive sau dominante determinate de un defect în transferul normal la nivelul intestinului sau/şi al rinichilor al unor acizi aminaţi, monoaminaţi, monocarboxilici, al unor acizi aminaţi dibazici şi ai cistinei, glicinei, sau al unor acizi beta-aminaţi.

Din rîndul lor pot fi citate : boala Hartnup, cistinuria, glicinuria, iminoglicinuria, glicoglicinuria, malabsorbţia metioninei etc.

BOALA HARTNUP

Este o eredopatie autozomală recesivă rară, cu debut clinic în primii 7—8 ani, caracterizată de deficitul în transfer al triptofanului şi a altor acizi aminaţi spre intestin şi tubul renal.

Se caracterizează biologic printr-o aminoaciduric marcată şi constantă, *iar clinic* prin asocierea la unele manifestări cutanate ce constau din fotosensibilizare şi erupţii de tip pelagros, a unor simptome neuropsihice exprimate de apariţia crizelor de ataxie cerebeloasă şi a manifestărilor psihice similare cu cele observate în cursul pelagrei.

Tratamentul bolii, în vederea ameliorării manifestărilor neurologice şi cutanate, constă din administrarea vitaminei PP, pe lîngă aportul proteic nutritiv în cantităţi suficiente.

CISTINURIA

Întîlnită cu o incidenţă de 1 caz la 20 000 de naşteri, după W. I. Nyham, este anomalia familială determinată de un defect al activităţii tubulare renale în care este alterată reabsorbţia cistinei, lizinei, argininei şi ornitinei, cistina fiind singura capabilă să formeze în urină cristale insolubile, care să se constituie sub forma unor calculi.

Se înregistrează de asemenea şi unele dezordini în absorbţia intestinală a acestor acizi aminaţi.

Anomalia este de origine genetică cu mod de transmitere variat, dominant sau autozomal recesiv, homo sau heterozigot.

Din acest punct de vedere sînt descrise trei categorii de fenotipuri : cu afectarea transferului intestinal pentru lizină, cistină, arginină şi ornitină, dar cu aminoaciduric normală ; cu afectarea transferului numai

Scanned with OKEN Scanner

pentru lizină, dar cu excreții importante în lizină, ornitină și arginină ; cu transfer intestinal normal și excreții moderate de acizi aminați.

Manifestările clinice sînt dominate în principal de simptomatologia litiazei cistinurice, căreia i se alătură adeseori și o înapoiere mintală la un număr însemnat de copii, precum și modificările biologice marcate de prezența în urină în cantități mari a aminoacizilor respectivi.

Tratamentul bolii se adresează îndeosebi prevenirii formării calculilor, riscul constituirii lor apărînd în condițiile unor concentrații urinare ale cistinei de peste 300 mg $^{0}/_{00}$. În acest scop se va proceda la administrarea de multe lichide chiar și în cursul nopții și de substanțe alcalinizante ale urinilor. *Penicilamina* poate aduce reale avantaje în tratamentul acestei boli.

ANOMALIILE METABOLISMULUI PURINELOR ȘI PIRIMIDINELOR

Din această categorie de anomalii fac parte : hiperuricemia primară sau guta, xantinuria, aciduria orotică și aciduria beta-amino-izobutirică.

HIPERURICEMIA PRIMARĂ

Descrisă și sub numele de guta primară, este cunoscută ca o dezordine genetică încă din antichitate, care se poate recunoaște clinic într-o perioadă a vieții prin manifestări articulare de tip gutos, consecutive depunerilor de tofi de ac. uric la nivelul articulațiilor, calculoză sau cristaliurie și insuficiență renală progresivă. Boala este caracteristică vîrstei adulte, cu deosebire la bărbați, precum și la femei după menopauză.

Sindromul Lesch-Nyham este o formă de hiperuricemie descrisă la copil cu o frecvență foarte rară, datorată unui deficit complet în *hipoxantin-guanin-fosforibosiltransferaza*, în care, la manifestările caracteristice amintite cu debut din perioada de sugar, se alătură o simptomatologie neuropsihică mai complexă, constînd din întîrzierea dezvoltării psihointelectuale și apariția mișcărilor coreoatetozice, precum și o autodistrucție prin amputația buzelor și degetelor.

Anomalia este atransmisă autozomal recesiv legată de sex, numai la băieți, de către mame indemne clinic, deficitul enzimatic rezultat împiedicînd transferarea purinelor în nucleotidele ac. izozinic și guanilic.

Hiperuricemiile se recunosc biologic prin valorile foarte mari ale ac. uric sanguin, dar mai ales prin pragurile foarte crescute ale eliminării lui urinare, de peste 30 mg/kg corp și pe zi, limitele normale fiind sub 10 mg/kg corp și în 24 de ore.

Hiperuricemia primară trebuiește diferențiată de formele secundare din cursul unor boli de sînge cum sînt leucemia, policitemia vera, anemiile hemolitice, sau după unele tratamente cu clortiazidă sau alte diuretice.

Tratamentul formelor acute cu manifestări articulare poate fi realizat prin administrarea cu prudență a *colchicinei*. *Allopurinolul* este de asemenea recomandat, efectele sale secundare fiind extrem de rare, fără să aibe însă o acțiune favorabilă față de manifestările cerebrale.

ACIDURIA OROTICĂ

Anomalie înăscută, autozomală recesivă, corespunzătoare deficitelor survenite în metabolismul pirimidinei, se manifestă clinic printr-o anemie megaloblastică rezistentă la tratamentul cu vitamina B_{12}, o leucopenie constantă, întîrziere în dezvoltarea somatică a copilului, un sindrom obstructiv reno-urinar determinat de cristalele precipitate, sclere albastre și o mare receptivitate la infecții.

Biologic se caracterizează prin deficitul în activitatea *decarboxilazei* și *pirofosforilazei* acidului orotidilic.

Prognosticul bolii este sever, putînd fi ameliorat prin administrarea de *uridină*, cîte 150 mg/kg corp și pe zi, pe cale orală.

XANTINURIA

Este o anomalie rară, o eredopatie autozomală recesivă caracterizată prin deficitul ficatului și intestinului în *xantinoxidază*,

Scanned with OKEN Scanner

care nu mai pot astfel converti xantina în ac. uric, de unde decurge şi eliminarea urinară în cantităţi foarte mari a xantinei.

Se manifestă clinic prin semnele calculozei pe care o determină, iar biologic prin valorile serice foarte scăzute ale ac. uric şi cantităţile mari de xantină din urină.

Studiul biopsiei hepatice şi al mucoasei intestinale poate pune în evidenţă deficitul enzimei specifice.

Evoluţia bolii este relativ bună, impunînd în tratamentul ei menţinerea unei diureze abundente, cu administrarea eventuală a *allopurinolului*.

ANOMALIILE EREDITARE ALE PROTEINELOR PLASMATICE

Au fost identificate şi izolate pînă în prezent peste 60 de proteine plasmatice, fiecare dintre ele deţinînd un rol bine definit în cadrul diferitelor activităţi legate de homeostazia întregului organism.

Printre aceste activităţi sînt amintite: intervenţia unora dintre ele în păstrarea constantă a presiunii coloidoclazice; efectuarea prin intermediul unor proteine specifice a transportului de hormoni, vitamine, lipide sau metale; participarea activă a unor fracţiuni proteice în procesele coagulării; asigurarea mijloacelor necesare de apărare imunitară, umorală, împotriva unor factori agresivi, infecţioşi sau de altă natură; precum şi de inhibare a acţiunii diferitelor enzime proteolitice, cu ajutorul în principal a *alfa*-1-antitripsinei, cea mai importantă glicoproteină serică cu activitate triptică inhibitorie.

Fiecare dintre aceste proteine serice se individualizează şi prin sinteza, structura şi metabolismul lor, încît orice anomalie survenită în aceste procese poate angaja o patologie proprie mai mult sau mai puţin manifestă, din rîndul lor, cele genetice ocupînd un loc important.

Astfel, din această categorie fac parte numeroase anomalii, unele dintre ele înregistrîndu-se numai ca tulburări biologice, fără a avea vreo semnificaţie patologică, altele reprezentînd o stare de latenţă sau un potenţial mai mult sau mai puţin însemnat în favorizarea unor stări patologice, după cum o parte dintre aceste anomalii pot avea consecinţe patologice deosebite, determinînd apariţia unor afecţiuni foarte severe.

Din primul şi al doilea grup fac parte hipoalbuminemia congenitală şi bisalmuminemiile ereditare, hipoalbuminemia congenitală remarcîndu-se la nou-născut prin edeme hipoproteice caracteristice oricărui sindrom hipoproteic.

Din cea de a treia grupă sînt de amintit, aşa cum subliniază şi J. Cl. Desbois, absenţa congenitală a transferinei şi rolul ei în tulburarea metabolismului fierului şi în declanşarea unor anemii caracteristice, sau absenţa congenitală a cobalami ei şi consecinţele ei faţă de activitatea vitaminei B_{12}.

În mod asemănător pot fi citate şi deficitele înăscute ale unor fracţiuni plasmatice cu rol în păstrarea crazei sanguine şi coagulopatiile consecutive pe care le determină, subliniind tot odată şi locul important pe care îl pot deţine în declanşarea unei anumite patologii deficitele genetice ale gamaglobulinelor, sau faţă de absorbţia şi metabolismul lipidic, deficitele genetice în *alfa* şi *beta*-proteine.

O parte dintre aceste afecţiuni, cum sînt coagulopatiile, a fost prezentată în cadrul capitolelor patologiei respective (vezi vol. III) alături şi de unele forme dobîndite sau cu caracter tranzitor din cursul perioadei natale (vezi vol. I).

Un loc aparte în patologia copilului îl deţin deficitul în *alfa*-1-antitripsină, precum şi agamaglobulinemia, ca şi deficitele izolate în imunoglobuline, care vor fi prezentate în continuare.

DEFICITUL ÎNĂSCUT ÎN ALFA-1-ANTITRIPSINĂ

Este o eredopatie autozomală recesivă, descrisă mai de curînd la copil, caracterizată de deficitul înăscut în *alfa*-1-antitripsină, formele homozigote ale acestei anomalii angajînd încă din perioada neo-natală din punct de vedere clinic tulburări grave hepatice, precum şi/sau din partea aparatului respirator, iar biologic, o scădere semnifi-

Scanned with OKEN Scanner

cativă a *alfa*-1-globulinelor serice, alături de scăderea importantă a *alfa*-1-antitripsinei.

alfa-1-Antitripsina este o *alfa*-1-glicoproteină cu greutate moleculară de 45 000, care deține cel mai mare rol în activitatea triptică inhibitorie a serului sanguin.

Incidența acestei anomalii este mai puțin cunoscută, studii prospective efectuate în diferite părți ale lumii demonstrînd o prevalență foarte crescută. Astfel, R. O. Brady apreciază că incidența ei este în jur de 1 caz la 2 000 de nașteri, iar T. Sveger, citat de J. Cl. Desbois, o întîlnește la 125 de nou-născuți cu leziuni hepatice și la 48 de cazuri cu suferință hepatică ulterioară, în perioada de sugar, din cei 200 000 de nou-născuți urmăriți în decurs de 2 ani, Cottralt și colaboratorii raportînd-o în 7 cazuri din 52 de hepatite și ciroze neo-natale cu etiologie așazisă nedefinită.

Toți autorii sînt de acord că această anomalie trebuie cercetată în toate suferințele hepatice și afecțiunile respiratorii intercurente dar recidivante ale nou-născutului și sugarului, atrăgîndu-se atenția diferențierii ei la nou-născut de formele secundare din cursul detressei respiratorii și cea tranzitorie a prematurilor.

Acest deficit l-am întîlnit și noi în trei cazuri de icter prelungit la nou-născut, precum și în numeroase alte cazuri de pneumopatii obstructive la sugar.

Se cunosc cel puțin 8 variante genetice ale acestei anomalii, formele homo și heterozigote deținînd un rol important din punct de vedere patologic.

O anumită semnificație o prezintă fenotipurile Pi, cu protează inhibitorie, care pot fi diferențiate prin metode electroforetice și din rîndul cărora fenotipul Pi.ZZ sau Pi.Z este forma clasică, reprezentativă a anomaliei, implicată în patologia hepatică și respiratorie amintită.

Manifestările precoce ale anomaliei sînt mai ușor recunoscute, așa cum s-a arătat, din perioada neo-natală, cînd sînt predominate de simptomatologia caracteristică a unei hepatite sau numai a unui icter colostatic prelungit cu evoluție posibilă uneori, în timp sau imediat, spre o ciroză hepatică, în condițiile constituirii unor leziuni de necroză hepatică cu atrezia căilor biliare intrahepatice.

Aceste manifestări sînt caracteristice formelor homozigote, cînd diagnosticul lor se precizează prin punerea în evidență a deficitului cantitativ din ser al *alfa*-1-antitripsină, la valori foarte scăzute, cu mult sub limitele sale medii normale, situate între 200—300 mg/100 ml, dozate prin metode imunologice, sau a deficului ei funcțional prin scăderea marcată a capacității antitripsinice a serului care în condiții normale este cuprinsă între 0,90 și pînă la 1,20 mg de tripsină inactivă pe ml de ser, electroforeza protidelor plasmatice remarcînd totodată o scădere însemnată a *alfa*-1-globulinelor.

În formele heterozigote, electroforeza proteinelor plasmatice adeseori rămîne nemodificată, pe cînd nivelele serice ale *alfa*-1-antitripsinei pot fi aproape de normal, fiind necesare în aceste cazuri investigații suplimentare de detectare a fenotipurilor PiZZ și PiZ.

Manifestările hepatice din perioada neonatală în formele heterozigote pot fi mult mai șterse sau fruste, lipsind adeseori chiar, după cum cele tardive să apară în cursul perioadei școlare sau a adolescenței.

Manifestările respiratorii se particularizează prin caracterul lor repetiv, sub forma unor cataruri recidivante acute sau trenante și al unor pneumopatii astmatiforme de asemenea trenante și episodice, fiind vorba de fapt de o patologie respiratorie obstructivă ce antrenează o insuficiență respiratorie permanentă.

Evoluția și prognosticul în ansamblu ale acestei anomalii sînt greu de apreciat, ele trebuind considerate de la caz la caz în raport cu gravitatea afectării hepatice și a activității respiratorii, precum și a riscului infecțios.

Tratamentul anomaliei se limitează numai la măsuri de prevenire și combatere energică a diferitelor infecții intercurente, precum și la îngrijiri de ordin simptomatic, anomalia fiind în prezent lipsită de mijloace terapeutice specifice.

Scanned with OKEN Scanner

AGAMAGLOBULINEMIA

Agamaglobulinemia este o anomalie înăscută, apărînd la băieţi, ca o afecţiune genetică recesivă legată de sex, consecutivă absenţei centrilor geminali ai întregului ţesut limfatic din organism şi respectiv a limfocitului B din plasmă, anomalie ale cărei consecinţe se răsfrîng asupra sintezei anticorpilor, determinînd implicit o scădere semnificativă a capacităţii de răspuns faţă de acţiunea agresivă a diferiţilor factori infecţioşi.

Deficitul acestor proteine plasmatice angajînd astfel o scădere însemnată a imunităţii umorale cu caracter global, se face clinic cunoscut, după depăşirea perioadei protective asigurată de imunoglobulinele transplacentare materne, prin infecţii repetate şi severe, germenii predominenţi fiind reprezentaţi de flora piogenă gram pozitivă şi negativă, îndeosebi stafilococul, strepto şi pneumococul sau haemophilus influenzae, fără a fi neglijate şi unele infecţii virale devenite foarte grave în asemenea condiţii, sau chiar unele infecţii parazitare.

Forma ereditară mai sus amintită, denumită şi *boala Bruton*, trebuie diferenţiată de agamaglobulinemiile tranzitorii sau dobîndite, întîlnite atît la fete cît şi la băieţi, sau de hipogamaglobulinemiile, disgamaglobulinemiile şi deficitele parţiale în unele imunoglobuline ale copilului ce vor fi de asemenea descrise în cadrul acestui capitol.

În condiţiile agamaglobulinemiei forma Bruton, fiind vorba de un defect al sintezei imunoglobulinelor asociat absenţei limfocitului B din plasmă şi respectiv de o tulburare a imunităţii umorale globale, timusul nu este afectat, iar limfocitele timodependente sînt prezente în număr normal desfăşurîndu-şi o activitate normală în dezvoltarea proceselor imunităţii de tip celular.

Manifestările clinice ale anomaliei se fac cunoscute din perioada de sugar prin apariţia unor infecţii severe şi cu caracter episodic, determinate de germenii amintiţi, infecţii apărute după depăşirea primelor luni de viaţă cînd apărarea organismului a putut fi asigurată de echipamentul imunoglobulinic transplacentar matern în IgG sau/şi, cel în IgA secretorii din laptele matern, în condiţiile unei alimentaţii naturale.

Infecţiile cele mai frecvente sînt cele otice, pulmonare, cutanate şi meningeale şi mai rar cele digestive sau urinare, a căror evoluţie este severă şi greu de stăpînit, impunînd o terapie antiinfecţioasă intensivă. Se va apela în acest scop la antibiotice bactericide şi la o antibioterapie ţintită, în cure prelungite, pentru evitarea sau combaterea unor complicaţii supraadăugate.

Dintre aceste complicaţii mai frecvente sînt bronşiectazia şi poliartrita de tip reumatoid, interesînd mai ales articulaţiile mari prin procese inflamatorii foarte dureroase, dar sensibile la medicaţia salicilică şi tratamentul cu gamaglobulină.

În rare cazuri, complicaţiile întîlnite pot îmbrăca aspectul unor manifestări cu caracter autoimun, fie asemănător unor colagenoze, fie chiar al unor anemii hemolitice.

Complicaţiile cele mai de temut, prin infecţiile grave ce le pot determina, sînt cele consecutive vaccinărilor cu germeni vii, folosirea acestor vaccinuri fiind din această cauză cu totul contraindicată.

Modificările biologice caracteristice pun în evidenţă scăderea foarte marcată, sub 5% faţă de valorile normale, a tuturor imunoglobulinelor, mai puţin ale IgD. În acelaşi timp anticorpii specifici sînt în mod virtual nedetectabili după stimularea antigenică, verificabilă prin reacţia Schick, care se păstrează pozitivă în ciuda unor imunizări antidifterice recent efectuate.

Hemograma aparent este nemodificată, limfocitele de aspect în rozetă păstrîndu-se ca număr în limite normale, fiind reprezentate însă de cele timodependente.

Absenţa limfocitelor B circulante ca şi lipsa centrilor germinativi din organele limfoide pot fi puse în evidenţă prin investigaţii suplimentare histologice şi radioimunologice.

Evoluţia anomaliei în lipsa unui tratament este subordonată riscului infecţios şi complicaţiilor amintite.

Tratamentul acestei anomalii este substitutiv şi se adresează, cu bune rezultate, gamaglobulinei umane administrată dintr-o soluţie 16% în doză de 0,6—0,8 ml/kg corp

Scanned with OKEN Scanner

pînă la 1 ml, o dată pe lună, sau la 2—3 săptămîni, în raport cu nivelele plasmatice ale IgG realizate, de 300—400 mg %, satisfăcătoare pentru a asigura protecţia necesară.

Reacţiile anafilactice faţă de gamaglobulină pot fi combătute, administrîndu-se medicaţia cortizonică, fără a se întrerupe administrarea în continuare a gamaglobulinei.

Sînt citate, ca posibilităţi actuale terapeutice, fără a fi cunoscute încă efectele lor, preparatele cu IgG, IgA şi IgM.

Combaterea energică a infecţiilor, folosind o antibioterapie pe cît posibil ţintită, este obligatorie chiar şi în formele mai puţin severe.

Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului. Sinteza proprie a imunoglobulinelor începe în condiţii fireşti după primele săptămîni de viaţă, realizînd în mod diferenţiat pentru fiecare clasă de imunoglobuline concentraţii satisfăcătoare imunocompetente după o anumită perioadă de timp.

Protecţia necesară totuşi primelor luni de viaţă este asigurată sugarului de către IgG transmise fătului de la mamă în ultimul trimestru de sarcină, iar după naştere prin IgA secretorii din laptele ei.

Cum durata medie de viaţă a imunoglobulinelor transplacentare este limitată la cîteva luni, iar sintezele proprii nu au ajuns la praguri corespunzătoare unei activităţi imunologice satisfăcătoare, după primele luni de viaţă se înregistrează la toţi sugarii o *hipogamaglobulinemie fiziologică*.

Această hipogamaglobulinemie fiziologică are un caracter tranzitor, dispărînd progresiv şi în mod diferenţiat pentru fiecare din imunoglobulinele cunoscute, cu deosebire pentru IgG care deţin ponderea cea mai mare din rîndul lor, de pînă la 70% din totalul imunoglobulinelor serice.

Uneori, în rare cazuri de fapt, această hipogamaglobulinemie tranzitorie se poate prelungi cîteva luni sau chiar mai mulţi ani, nivelele serice ale imunoglobulinelor totale nedepăşind valori de 100—200 mg %.

În asemenea condiţii, sugarii cu hipogamaglobulinemie, chiar dacă este fiziologică şi tranzitorie, sînt subordonaţi unui risc foarte crescut faţă de diferite infecţii, mai ales otice şi respiratorii cu caracter astmatiform, sau digestive pentru cei alimentaţi artificial, infecţii ce pot îmbrăca şi un caracter de mare gravitate.

Formele prelungite de hipogamaglobulinemii fiziologice se întîlnesc totuşi cu o anumită incidenţă la copiii din rîndul aceloraşi familii, fără a fi cunoscută încă adevărata lor cauză.

În unele cazuri hipogamaglobulinemiile prelungite sînt puse pe seama acţiunii nefavorabile a unor infecţii virale.

Diagnosticul acestor forme se conturează pe baza semnelor indirecte exprimate de către infecţiile repetate cu care se confruntă copilul, precizîndu-se odată cu punerea în evidenţă a nivelelor globale scăzute ale imunoglobulinelor plasmatice şi mai ales ale IgG, în ciuda prezenţei la valori aproape normale a IgM, precum şi a limfocitelor B.

Tratamentul acestei anomalii tranzitorii dar prelungite este asemănător formelor înăscute, recurgîndu-se la administrarea gamaglobulinei în dozele şi ritmul amintite.

Agamaglobulinemia dobîndită. Din această categorie fac parte formele de agamaglobulinemie cu debut tardiv a căror etiologie rămîne totuşi necunoscută, deşi în unele cazuri poate fi recunoscută o anumită predominenţă familială, sau li se presupune o origine imunologică.

Debutul aparent al manifestărilor infecţioase poate să survină la orice vîrstă, dar pe parcursul evoluţiei bolii devin mai pregnante, predominînd apoi tabloul clinic, manifestările unei diarei cronice cu steatoree, caracteristice unui sindrom celiachiform, însoţite de afectarea dezvoltării somatice a copilului şi repetate infecţii de căi respiratorii. Este vorba astfel de o triadă simptomatică formată din: cataruri respiratorii repetate, diaree cronică cu steatoree şi hipotrofie staturo-ponderală, manifestări mult mai evidente la copilul de vîrstă şcolară şi adolescent.

Spre deosebire de agamaglobulinemia Bruton, această anomalie afectează deopotrivă fetele şi băieţii, asemănîndu-se în schimb prin aceleaşi complicaţii posibile şi modificări biologice plasmatice. Şi în aceste forme sînt absente de asemenea limfocitele

Scanned with OKEN Scanner

plasmatice, centrii germinativi limfatici fiind însă prezenţi.

Tratamentul anomaliei constă din administrarea în aceleaşi condiţii a gamaglobulinei, dar mai ales din respectarea unui regim dietetic corespunzător toleranţei digestive caracteristice sindromului celiachiform.

Hipogamaglobulinemiile cu expresie variabilă. Aceste anomalii sînt cunoscute mai degrabă sub denumirea de disgamaglobulinemii, corespunzînd unor defecte parţiale şi variate ale diferitelor imunoglobuline.

Se apreciază spre exemplu că în jur de 7‰ din populaţie prezintă un deficit însemnat sau chiar absenţa IgA, defect care se poate manifesta prin infecţii repetate de căi respiratorii, cărora să li se alăture uneori şi manifestările unui sindrom celiachiform.

Alteori, deficitele în IgA se pot asocia cu cele în IgG, iar IgM să fie crescute, realizînd un sindrom ale cărui manifestări infecţioase se însoţesc de neutropenie şi fenomene autoimune.

Originea acestor anomalii poate fi înăscută, exprimîndu-se ca eredopatii autozomale recesive întîlnite în egală măsură atît la fete cît şi la băieţi, după cum în unele cazuri ea poate fi dobîndită ca o manifestare imunologică secundară unor infecţii virale, mai ales rubeolică.

Aşa cum se subliniază de numeroşi autori, printre care şi Cl. Griscelli, aceste anomalii recunosc mai multe puncte comune prin care se diferenţiază astfel de agamaglobulinemiile genetice, constînd din : *originea lor poate fi dobîndită, înăscută sau* apărînd ca eredopatii autozomale recesive, sau anomalii imunitare ; *existenţa unor defecte parţiale sau disociate ale imunităţii umorale,* hipogamaglobulinemia întîlnită interesînd toate clasele de imunoglobuline sau numai o parte dintre ele ; *prezenţa limfocitelor B în plasmă,* în număr normal sau chiar crescut ; *afectarea parţială* şi a imunităţii celulare.

Debutul clinic al acestor hipogamaglobulinemii poate surveni la diferite vîrste, cele mai precoce manifestări apărînd în perioada de copil mic şi preşcolar, cînd pe primul plan se situează manifestările infecţioase, predominent pulmonare, otice sau sinuzale, în evoluţia lor complicîndu-se în timp cu o bronşiectazie.

Tot atît de frecvent întîlnite sînt şi manifestările digestive, constînd din episoade diareice acute sau trenante cu evoluţie uneori spre o diaree cronică cu sindrom de malabsorbţie a vitaminei B_{12} şi de folaţi, capabil de a determina şi întreţine o anemie carenţială megaloblastică.

Adeseori aceşti copii prezintă o poliadenopatie generalizată cu splenomegalie uneori foarte marcată.

Formele evoluate se pot complica într-un număr relativ crescut de cazuri şi cu unele dezordini de ordin imunologic de tipul unor anemii hemolitice autoimune, a unei poliartrite reumatoide sau a unor purpure trombopenice, după cum complicaţiile cele mai de temut sînt malignizările posibile şi frecvente ale proliferărilor ţesutului limfoid, sau infecţiile foarte grave şi greu de stăpînit.

Tratamentul acestor hipogamaglobulinemii se adresează aceloraşi măsuri terapeutice comune agamaglobulinemiei, administrîndu-se gamaglobulina umană în ritm şi doze asemănătoare, complicaţi le infecţioase, parazitozele intestinale foarte frecvente, tulburările dispeptice, sindromul de malabsorbţie ca şi dezordinile autoimune obligînd o atitudine terapeutică corespunzătoare.

DEFICITE PARŢIALE ÎN IMUNOGLOBULINE

Imunoglobulinele sînt considerate ca cele mai heterogene proteine plasmatice, diferenţiindu-se în 5 clase cunoscute şi denumite imunoglobuline (Ig) sau gama G, IgA sau gama A, IgM sau gama M, IgD sau gama D şi IgE sau gama E.

Imunoglobulinele sînt de fapt globulinele serice în a căror componenţă chimică se combină două lanţuri polipeptidice formate din secvenţe de acizi aminaţi diferiţi, sintetizate şi apărînd apoi în circulaţie, cu proprietăţi de anticorpi, ca răspuns al activităţii imunocompetente protective împotriva virusurilor, bacteriilor, unor toxine, sau altor substanţe străine pătrunse în circulaţie sau în lichidul extracelular, în contrast cu limfocitele a căror protecţie este intracelulară şi se exercită asupra unor

Scanned with OKEN Scanner

virusuri, microorganisme parazitate sau chiar asupra unor structuri tisulare malignizate.

Sinteza acestor imunoglobuline se petrece aproape în exclusivitate la nivelul ţesutului limfoid al splinei, ganglionilor limfatici, tractului intestinal şi amigdalelor, regăsindu-le răspîndite, IgA în concentraţii relativ mai mari decît celelalte imunoglobuline, în toate secreţiile din organism, salivă, secreţia lacrimală, secreţiile tractului digestiv şi respirator.

Structura foarte variată a fiecărei clase de imunoglobuline este genetic indusă, diferenţierea activităţii secretorii de imunoglobuline a celulelor ţesutului limfoid periferic rezultînd tocmai ca un răspuns al informaţiilor genetice transmise de către celulele precursoare ale măduvei osoase la adult şi ale ficatului şi măduvei osoase ale fătului.

Aceste celule precursoare deţinînd mesajul genetic necesar structurii specifice a fiecărei imunoglobuline şi a specificităţii limfocitelor, vor determina în continuare capacitatea diferenţierii celor două sisteme, imunoglobulinic şi respectiv limfocitar, de a-şi dobîndi proprietăţile lor în activitatea imunocompetentă pe care o desfăşoară, diferenţierea limfocitelor urmînd interacţiunea celulelor precursoare cu ţesutul epitelial al timusului.

Procesele de diferenţiere a celulelor imunocompetente apar foarte devreme, încă din perioada fetală, instalîndu-se lent şi progresiv, pentru ca imediat după naştere să se deruleze într-un ritm rapid, sub controlul probabil al timusului.

Diferenţierea celulelor producătoare de imunoglobuline, stimularea şi multiplicarea lor după naştere sînt subordonate factorilor imunogeni, care induc astfel răspunsul primar imun, în concordanţă cu sensibilitatea specifică a acestor celule, condiţionată de totalitatea informaţiilor genetice transmise de către celulele lor precursoare. În aceste condiţii această diferenţiere se desfăşoară în limite foarte bine conturate, fiecare imunoglobulină fiind sintetizată de către o singură celulă, capabilă să-i determine toate caracterele sale structurale şi antigenice.

Din acest punct de vedere imunoglobulinele prezintă: *o specificitate izotipică*, care le subordonează în clase, subclase sau tipuri, existînd la om pe lîngă cele 5 clase, cel puţin 20 de subclase şi tipuri de imunoglobuline diferite; *o specificitate alotipică*, alotipurile diferenţiindu-se de la individ la individ, prin diferenţele de la secvenţa aminoacizilor lor transmise genetic şi cu rol determinant antigenic; precum şi *o specificitate idiopatică*, rezultată din particularitatea unei imunoglobuline cu o specificitate dată unui singur individ (V. Gheţie).

Sinteza imunoglobulinelor în condiţii fireşti începe după următoarele săptămîni de la naştere, nou-născutul fiind capabil să-şi sintetizeze imediat IgM şi IgA.

Capacitatea de sinteză la copil, pentru a realiza nivelele corespunzătoare adultului, se individualizează pentru fiecare clasă şi subclasă de imunoglobuline. Astfel, chiar dacă sinteza IgA este posibilă foarte devreme, ritmul acestor procese este mai lent, prelungindu-se adeseori, pentru a atinge nivelele corespunzătoare adultului pînă la vîrsta şcolară, pe cînd sinteza IgG, reprezentînd pînă la 80% din totalul imunoglobulinelor, se desfăşoară cu o mult mai mare rapiditate, realizînd foarte devreme valori semnificative imunocompetente apropiate de cele ale adultului.

Din această cauză, la naştere şi în următoarele luni, o anumită imunoprotecţie îi este asigurată sugarului prin IgG transmise fătului de la mamă în ultimele luni de sarcină şi după naştere prin IgA secretorii şi chiar IgM din laptele ei, înregistrîndu-se totuşi o perioadă critică, între 3 şi 6 luni, a unei hipogamaglobulinemii tranzitorii, cînd imunoglobulinele materne îşi pierd capacitatea lor protectoare, iar propriile sinteze nu realizează încă o rată imunoprotectivă satisfăcătoare.

Redăm mai jos, după J. B. Robbins, nivelele medii ale imunoglobulinelor plasmatice în cursul dezvoltării normale a copilului (în mg şi la 100 ml):

Scanned with OKEN Scanner

	nou-născut	1—3 luni	4—6 luni	7—12 luni	1—3 ani	3—6 ani	6 ani-adult
IgM	5—30	15—70	10—90	25—15	30—120	22—100	8—150
IgA	0—11	6—50	8—90	16—100	20—230	50—150	75—400
IgG	700—1 300	280—750	200—1 200	300—1 500	400—1 500	600—1 500	900—1 900
IgD	0,01	—	—	0,5—5	0,5—5	0,5	0,5—5

Nou-născutul este lipsit de IgE, iar pînă la 6 ani limitele lor normale nu au fost încă stabilite, după această vîrstă înregistrînd nivele de la 5 pînă la 150 mg % ml $\times 10^{-3}$.

În anumite condiții patologice se pot înregistra și unele deficite parțiale ale unora dintre aceste imunoglobuline, determinate de cauze diferite, ale căror manifestări se comportă în mod particular cu aceste deficite.

Deficitul în imunoglobuline A. IgA din punct de vedere structural și antigenic se diferențiază în două subclase, IgA circulante și IgA secretorii (IgAs) sau de suprafață, care se diferențiază de prima subclasă și prin caracterul independent al biosintezei lor, precum și prin predominența lor majoritară.

IgAs, sau de tip secretor, sînt sintetizate în situ de către celulele epiteliale ale mucoaselor și glandelor cu secreție externă, întîlnindu-le astfel în salivă, lacrimi, secrețiile intestinale și ale arborelui bronșic, precum și în colostrul și laptele matern. Aceste imunoglobuline, prezentînd o structură chimică diferită de cele circulante prin componentul secretor pe care îl conțin și prin care se realizează și legătura dintre cei doi monomeri de IgA circulante, dețin pe lîngă proprietățile lor antigenice și calitatea protectivă față de acțiunea proteolitică a unor enzime, conferindu-le astfel capacitatea necesară de apărare a mucoaselor respective, unde în majoritatea lor aceste enzime proteolitice sînt din abundență.

Biosinteza IgA de suprafață este posibilă de la naștere, dar rata lor secretorie este mică, iar această capacitate crește progresiv dar lent.

Acțiunea și rolul protectiv al IgAs se exercită asupra mucoaselor respective împotriva agenților bacterieni ai tractului intestinal și respirator, din care face parte și hemofilus influenzae, precum și față de enterovirusuri și infecțiile virale obișnuite respiratorii, cu deosebire față de virusul sincițial respirator, sinteza acestor imunoglobuline apărînd în mod obișnuit după aceste infecții, protejînd astfel mucoasele, fără a determina o imunizare parenterală față de toate aceste microorganisme.

Deficitul izolat în IgA este cea mai frecventă anomalie genetică întîlnită în raport cu celelalte anomalii ale gamaglobulinelor la om, înregistrînd o incidență, raportată de diferiți autori, de 0,4 pînă la 0,8% în rîndul populației infantile.

În cele mai multe din cazuri acest deficit afectează biosinteza ambelor subclase, deficitele secretorii compensîndu-se prin creșterea secrețiilor externe, mai ales ale IgM, care vor asigura în bună parte imunoprotecția necesară față de factorii infecțioși respectivi.

În formele de origine genetică, anomalia apare ca o eredopatie autozomală recesivă sau dominantă.

Deficitul în IgA poate fi și dobîndit, apariția lui observîndu-se după rubeolă, forma congenitală, sau după unele tratamente cu difenilhidantion.

Sînt citate cazuri secundare datorate și unor izoimunizări după administrări repetate de gamaglobuline.

Existența acestui deficit imunoglobulinic poate fi recunoscută clinic, în formele manifeste, prin caracterul repetitiv al unor infecții grave respiratorii și digestive, precum și, în unele cazuri, prin bronșiectazia secundară pe care o poate determina.

Deficitul în IgA se poate asocia sau determina și o patologie autoimună foarte severă, reprezentînd drept cauză, după Cl. Griscelli, o pondere de pînă la 3% în fiecare din formele respective, din rîndul cărora fac parte celiachia cu hipoplazia nodulară a vilozităților intestinale, hemosideroza pulmonară, lupusul eritematos diseminat, unele

Scanned with OKEN Scanner

anemii şi trombopenii autoimune, sau unele tulburări neurologice, precum şi ciroza biliară primitivă.

Diagnosticul deficitului în IgA se precizează odată cu punerea în evidenţă a nivelelor lor serice foarte scăzute, sub 5 mg %, sau chiar prin absenţa lor, în timp ce IgG şi IgM se păstrează la valori normale, IgM putînd fi chiar crescute.

Cu ajutorul acestor determinări se realizează diferenţierea acestei anomalii de hipo şi agamaglobulinemiile înăscute sau dobîndite, impunîndu-se totodată diferenţierea ei şi de forma tranzitorie caracteristică perioadei de sugar.

Dozarea IgA poate fi făcută şi din salivă sau secreţiile intestinale, unde nivelele lor medii normale se situează la valori de 0,6mg % şi respectiv 1,2 mg %, cele mai mari concentraţii realizîndu-le secreţiile bronşice, de pînă la 2,4 mg %.

Investigaţii suplimentare se pot efectua urmărind modificările petrecute asupra structurii mucoaselor intestinală şi bronşică, prin examene biopsice, care pot pune în evidenţă scăderea semnificativă a numărului plasmocitelor IgA şi creşterea celor IgM, precum şi punerea în evidenţă a unor anticorpi anti-IgG sau anti-IgA, apăruţi după transfuzii repetate sau administrarea repetată de gamaglobuline, anticorpii antitiroidieni etc.

Această anomalie nu beneficiază încă de un tratament substitutiv cu caracter specific. Preparatele de IgA au o eficienţă foarte redusă, fiind capabile în plus să angajeze un risc foarte crescut pentru determinarea unei izoimunizări. Aceleaşi aspecte le ridică şi administrarea gamaglobulinelor. Din această cauză, măsurile cele mai utile se limitează numai la prevenirea şi combaterea infecţiilor supraadăugate printr-o medicaţie antiinfecţioasă promptă şi energică, manifestările autoimune fiind subordonate tratamentului corespunzător fiecărei forme clinice în parte.

Deficitul selectiv în IgM. Concentraţia plasmatică în IgM la copil variază în raport cu vîrsta lui, biosinteza lor în condiţii normale începînd din perioada neo-natală. Ele apar cu predominenţă în cursul răspunsului primar, rata sintezei lor fiind controlată de nivelul IgG.

Semiviaţa lor este de 2—4 zile, dovedind o rată rapidă a sintezei dar şi a degradării lor. Se găsesc într-o proporţie de pînă la 80% în plasmă, după vîrsta de 6 ani nivelele lor plasmatice fiind, în condiţii normale, între 50—150 mg %.

Activitatea lor imunoprotectivă se exercită cu deosebire împotriva unor infecţii cu germeni gram negativi, survenind ca un prim răspuns la stimularea lor antigenică.

Prezenţa unor nivele plasmatice foarte crescute la un nou-născut suferind poate fi un indiciu valoros pentru suspectarea unor cauze infecţioase prin germenii amintiţi. Totodată, în cursul vieţii intrauterine unele infecţii fetale cu virus rubeolic, citomegalic sau herpetic, toxoplasmoza şi sifilisul pot determina, din această etapă, stimularea şi accelerarea sintezei acestor imunoglobuline, nivelele lor plasmatice crescute, întîlnite la naştere şi în următoarele 2 săptămîni, permiţîndu-ne suspicionarea acestora în condiţiile asocierii lor unor stări patologice congenitale.

Deficitul selectiv în IgM are o incidenţă mai puţin precizată, fiind estimat în limite foarte variate, de la 1 caz la 1 000 de copii spitalizaţi, după Hobbs şi colaboratorii citat de Cl. Griselli, la foarte rare cazuri în alte statistici.

Originea acestei anomalii pare a fi de asemenea înăscută, genetică autozomală recesivă.

Manifestările clinice ale acestui deficit sînt dominate de receptivitatea foarte crescută a copiilor purtători ai acestei anomalii faţă de unele infecţii grave şi recidivante de tipul unor meningite sau septicemii.

Precizarea anomaliei o confirmă nivelele serice foarte scăzute ale IgM sau chiar absenţa lor, în timp ce nivelele celorlaltor clase de imunoglobuline se păstrează la valori normale.

Tratamentul anomaliei este asemănător deficitului în IgA, recurgîndu-se la administrarea antibioticelor, în cursul stărilor infecţioase şi asocierea plasmei în formele severe.

Deficitul în IgG. Cea mai reprezentativă clasă de imunoglobuline este redată de IgG,

Scanned with OKEN Scanner

care deţin o pondere de pînă la 80% din totalul lor şi o concentraţie plasmatică, după vîrsta de 6 ani, de pînă la 1 900 mg % ml, IgG plasmatice însumînd aproape jumătate din întreaga lor cantitate. Cealaltă jumătate se află răspîndită în diferite secreţii ale organismului, dar în cea mai mare măsură în secreţiile intestinale, în aceeaşi proporţie ca şi la nivelul plasmei.

Sinteza IgG este posibilă din cursul ultimei perioade fetale, însă în această etapă şi după naştere, pentru următoarele luni, imunoprotecţia copilului este asigurată prin IgG transferate de la mamă, existînd, aşa cum s-a mai amintit, între 3 şi 6 luni şi uneori mai prelungită, o perioadă critică tranzitorie a răspunsului imunocompetent, determinată de degradarea imunoglobulinelor transplacentare şi insuficienţa propriilor sinteze. După vîrsta de 4 luni rata de sinteză a IgG creşte într-un ritm mai accelerat, anticorpii specifici protectivi corespunzînd factorilor imunogeni sensibilizaţi din rîndul cărora fac parte diferite bacterii, virusuri, toxine şi chiar unele protozoare.

IgG sînt compuse din patru subclase, cu o structură antigenică distinctă, anticorpii de tip IgG apărînd mai ales în timpul răspunsului secundar. Sinteza lor este astfel subordonată răspunsurilor primare, diferenţiindu-se totodată de celelalte imunoglobuline şi prin mecanismele sintezei lor. În acelaşi timp ele pot să exercite şi o acţiune de control asupra sintezei IgM.

Anticorpii de tip IgG realizează o activitate neutralizantă şi protectivă faţă de antigenii de suprafaţă şi toxinele diferiţilor germeni patogeni, bacterieni sau virali, şi chiar faţă de unele protozoare, rata sintezei lor fiind condiţionată şi accelerată de expunerile repetate la factorii imunogeni.

Deficitul în IgG se asociază în mod obişnuit cu deficitul în IgA, această asociere fiind cunoscută şi sub denumirea de *disgamaglobulinemia de tip I*, a cărei origine este înăscută sau dobîndită, unele din cazuri putînd fi recunoscute ca eredopatii recesive legate de sex. Formele secundare se pot datora unor infecţii virale, cum este rubeola congenitală.

Un deficit însemnat în IgG este aproape constant întîlnit şi în cursul manifestărilor atopiei, cînd IgE sînt mult crescute.

Manifestările anomaliei se fac cunoscute clinic din perioada de copil mic, după vîrsta de sugar, prin infecţii repetate şi severe cu germeni piogeni, care se însoţesc şi de modificări hematologice importante constînd din neutropenie, anemie aplastică sau hemolitică, cu poliadenopatie şi uneori chiar cu splenomegalie evidentă.

Nivelele plasmatice foarte scăzute ale IgG şi IgA, cu creşterea obişnuită a valorilor IgM sînt criterii foarte importante pentru precizarea anomaliei, alături de producţia foarte scăzută a anticorpilor respectivi după unele imunizări, limfocitele B fiind în număr normal.

Evoluţia acestei anomalii este condiţionată de infecţiile severe posibile cu care se complică şi care impun un tratament energic antiinfecţios, administrarea în scop preventiv a gamaglobulinei umane realizînd o oarecare protecţie antiinfecţioasă, fără să poată preveni complicaţiile hematologice.

Anomaliile metabolismului glucidic

Desfăşurarea în condiţii corespunzătoare a metabolismului glucidic implică un şir de procese foarte complexe, pornind de la un aport echilibrat al raţiei alimentare în factorii nutriţionali şi activitatea normală de digestie şi absorbţie pentru glucide, pînă la metabolizarea, utilizarea sau depozitarea glucozei sub formă de glicogen, ca rezervă hepatică.

Glucoza este glucidul nutriţional fundamental al celulelor, provenind din aportul exogen furnizat de polizaharidele, dizaharidele şi monozaharidele conţinute în alimentaţie, care pentru a putea fi absorbite trebuiesc desfăcute prin procese de digestie

Scanned with OKEN Scanner

pînă în stadiul de monozaharide, spre a fi transferate în mod activ, prin procese de fosforilare, sub formă de glucoză şi galactoză şi în mod pasiv ca fructoză.

La nivelul ficatului glucoza este depozitată sub formă de glicogen şi retransformată în glucoză ca urmare a unor procese enzimatice complexe şi sub un control riguros din partea sistemului neurohormonal glucoreglator. Totodată, prin acelaşi control neurohormonal rezervele energetice se însumează şi prin depunerile de trigliceride în ţesutul adipos şi stocarea de A.T.P. Astfel, procesele de neoglucogeneză şi glicogenogeneză impuse de cerinţele metabolice se vor realiza şi prin intermediul metabolismului acizilor graşi sau prin procesele de transaminare a unor acizi aminaţi, de asemenea sub dependenţa aceluiaşi sistem reglator şi al desfăşurării metabolismului glucidic.

Existînd în aceste condiţii un schimb continuu de procese şi activităţi metabolice, se asigură o bună nutriţie celulară, păstrîndu-se totuşi în limite constant normale glicemia.

Valorile limitelor normale ale glicemiei sînt dependente metodelor de dozare, rezultatele lor prezentînd în raport cu tehnicile de dozare variaţii semnificative.

Prin metodele de dozare a corpilor reductori totali, valorile normale ale glicemiei se situează între 0,9—1,1 g $\%_0$, pe cînd prin tehnicile de dozare numai a hexozemiei totale aceste limite normale pot fi considerate cu valori numai între 0,7—0,9 g $\%_0$, limitele valorilor normale ale glucozei sanguine determinate prin tehnici corespunzătoare situîndu-se între 0,65—0,85 g $\%_0$. Din acest punct de vedere, precizarea metodelor folosite pentru dozarea glicemiei deţine o însemnătate deosebită, avîndu-se în vedere necesitatea cunoaşterii valorilor ei corecte în raport cu limitele normale amintite.

Păstrarea echilibrului glucozemiei este subordonat relaţiilor dintre aportul exogen şi cel endogen al glucozei şi consumul ei celular. În fazele post-prandiale imediate, acest consum este asigurat în principal de către aportul exogen alimentar, pe cînd în cele dintre mese de către glucoza endogenă, provenită din procesele hepatice de desfacere a glicogenului şi de neoglucogeneză lipidică şi proteică.

Aportul de glucoză necesar copilului în condiţii normale este în medie de 0,40 g/kg corp greutate şi pe oră, iar la sugar de 0,50 g, toleranţa maximă peste care se poate determina o hiperglicemie, în condiţiile unei administrări parenterale, fiind, după P. Royer, de 3—4 ori mai mare.

În mod esenţial, menţinerea acestui echilibru trebuie înţeleasă în raport cu necesarul celular şi capacitatea de transfer a glucozei la acest nivel, unde de fapt au loc procesele metabolice de utilizare a acestui substrat energetic.

În concentraţii mari extracelulare, glucoza poate traversa fără mari dificultăţi membrana celulară, acizii graşi liberi plasmatici fiindu-i totuşi inhibitorii competitivi. Obişnuit însă, acest transfer, pentru cele mai multe din celulele organismului, nu se poate realiza sau este foarte lent şi insuficient în absenţa sau în condiţiile unor cantităţi mici de insulină.

Rolul insulinei este complex, activitatea ei nelimitîndu-se numai la caracterul hipoglicemiant sau mai bine-zis hipoglucozemiant. Ea intervine la nivelul membranei celulare crescîndu-i permeabilitatea glucozei la acest nivel şi totodată blocîndu-i producţia sa hepatică.

Alături de alţi factori participă şi în procesele homeostaziei lipidelor şi activitatea adipocitelor, pentru a depozita sau furniza şi această sursă energetică, stimulul principal de secreţie a insulinei de către celulele beta ale insulelor lui Langerhans din pancreas fiind reprezentat de către pragurile crescute ale glucozei sanguine.

Cu acţiune hiperglicemiantă participă mai mulţi hormoni şi catecolamine prin diferite modalităţi de acţiune.

Glucagonul astfel şi adrenalina stimulează glicogenoliza, activînd procesele de fosforilare.

Adrenalina participă în continuare prin intermediul ciclului A.M.P. şi la eliberarea acizilor graşi de la nivelul adipocitelor, insulina fiind antagonistă adrenalinei în procesele de lipidoliză, iar acizii graşi liberi, inhibitorii pătrunderii glucozei prin membranele celulare.

Concomitent cu adrenalina, ca factori favorizanţi ai lipolizei se constituie şi hormonul de creştere, cortizolul, tiroxina,

Scanned with OKEN Scanner

ACTH-ul, toţi aceşti factori acţionînd prin intermediul trigliceridolipazei. Cortizolul mai intervine totodată şi în favorizarea neoglucogenezei din aminoacizi.

Există în acelaşi timp şi la nivelul rinichilor un sistem complex de control al reabsorbţiei active a glucozei prin intermediul unei proteine specifice, floridzina, precum şi de recuperare a insulinei, glicozuria apărînd numai în condiţiile depăşirii unor praguri limită sau a unor stări patologice tubulare.

Toate aceste procese de păstrare a homeostaziei glucozemiei sînt coordonate de către sistemul glucoreglator situat la nivelul hipotalamusului.

Condiţionat de factorii patologici ce pot interveni în determinarea unor tulburări grave ale reglării glicemiei se disting două categorii de anomalii, aceea a hiperglicemiilor din rîndul cărora diabetul zaharat deţine locul esenţial şi cea a hipoglicemiilor de cauze diverse.

Urmărind procesele metabolismului intracelular al glucozei se desprind ca fapte esenţiale unele aspecte demne de a fi luate în consideraţie.

Glucidele pătrund în organism sub formă de monozaharide de tipul glucozei, galactozei şi fructozei, dar atît galactoza cît şi fructoza pentru a putea fi prelucrate ca material energetic trebuiesc convertite în glucoză.

Ca atare, fructoza din alimente, pătrunsă în acest sistem, prin intermediul *fructochinazei* suferă primul proces de fosforilare, transformîndu-se în fructozo-1-6-fosfat, ca apoi sub acţiunea *fructozo-1-6-aldolazei* să fie metabolizată ca piruvat sau lactat, sau să se transforme în glucozo-6-fosfat, placa turnantă a metabolismului glucozei căreia să-i urmeze apoi căile ei de metabolizare.

Blocarea procesului enzimatic la nivelul *fructochinazei* are drept consecinţe constituirea fructozemiei, pe cînd deficitul în *fructozo-1-6-aldolază* se face vinovat de determinarea intoleranţei la fructoză.

Galactoza neputînd fi utilizată ca atare de către celulele organismului, trebuie convertită de asemenea în glucoză, transformîndu-se prin intermediul *galactochinazei* în galactozo-1-fosfat şi apoi, sub acţiunea *galactozo-1-fosfat-uridil-transferazei* în conjuncţie cu *epimeraza U.D.P.G.*, în glucozo-6-fosfat, după care va urma, fie calea metabolică a glicogenoformării, fie a glicuronotransformării oxidative directe, anomalia apărută ca urmare a acestor deficite enzimatice fiind galactozemia.

Desfăşurarea proceselor metabolice intracelulare ale glucozei este direct legată de transformarea ei prin procese de cataliză sub acţiunea *glucochinazei* în glucozo-6-fosfat, formă sub care este apoi supusă celorlaltor procese metabolice, din care cauză este definită ca placă turnantă a metabolismului glucozei. Astfel, glucozo-6-fosfatul poate fi reconvertit în glucoză prin intermediul *glucozo-6-fosfatazei* hepatice, intestinale sau renale, după cum el va putea urma calea glicolizei anaerobe, sau calea oxidativă directă, ori *shunt*-ul pentozei, cînd în absenţa sau deficitul în xilază se instituie pentozuria.

Sub acţiunea *glicogeno-sintetazei* şi apoi a *amilo-1-6-transglucozidazei* au loc procesele de transformare ale glucozo-6-fosfatului în glicogen, constituit astfel ca o rezervă energetică. La rîndul lui glicogenul pentru a putea fi utilizat suferă unele procese de degradare, fie ale sistemului lizozomal, fie acţiunea unor enzime de tipul unei *glucozidaze*, al *glucantransferazei* şi a *fosforilazei*.

În aceste procese enzimatice mai intervin şi alte enzime, ale căror deficite, alături de cele ale enzimelor amintite, se fac vinovate de determinarea glicogenozelor, anomalii secundare acumulării în exces a glicogenului hepatic sau muscular, descriindu-se, în raport cu deficitele fiecărei enzime în parte, forme sau tipuri particulare de glicogenoze.

În etiologia acestor anomalii ale metabolismului glucidic un rol deosebit îl deţin de asemenea factorii genetici, afecţiunile determinate constituindu-se ca eredopatii autozomale recesive sau dominante, după cum în unele forme, originea lor genetică poate fi recunoscută numai prin caracterul ei poligenic.

Perioada neo-natală se poate confrunta în anumite circumstanţe cu unele tulburări ale metabolismului glucidic, drept consecinţă a imaturităţii funcţiilor de control ale homeostaziei lui din această perioadă, îmbră-

Scanned with OKEN Scanner

cînd bineînțeles un caracter tranzitor, dar și de o mare urgență cînd tulburările constituite depășesc unele limite critice, așa cum sînt unele hipo sau hiperglicemii tranzitorii din această etapă.

Dintre toate aceste afecțiuni, un loc deosebit prin frecvența și gravitatea sa îl deține liabetul zaharat insulino-dependent.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat este afecțiunea determinată de deficitul absolut sau funcțional al insulinei, ale cărei consecințe se răsfrîng direct asupra metabolismului energetic prin neutilizarea glucozei de către celule. Consecutiv acestei anomalii se produce o hiperglicemie permanentă cu glicozurie, care poate angaja tulburări imediate, biochimice și metabolice foarte grave, iar în timp o angiopatie generalizată severă.

Diabetul zaharat este răspîndit la toate rasele și pe întreg globul. El poate fi întîlnit la toate vîrstele, cu o frecvență mult mai mare la adult decît la copil, descriindu-se în foarte rare cazuri la nou-născut și sugar, pe lîngă unele forme tranzitorii și o formă de diabet zaharat adevărat.

Incidența lui pare a fi în creștere și cu o mai mare prevalență în țările și în rîndul populațiilor cu o foarte bună dezvoltare economică. Dacă incidența lui în U.S.A. este apreciată de 1 caz cunoscut la 100 de adulți, Allan Drash consideră prevalența lui sub vîrsta de 15 ani de 1 caz la 2—5 000 de copii și de 1 caz la 1 000 de copii școlari. Față de aceste date, limitele frecvenței diabetului prezintă totuși variații foarte mari de la o populație la alta și în rîndul aceleiași populații, în raport și cu mediul geografic, urban sau rural.

C. Courpotin, raportînd incidența diabetului zaharat la originea sa ereditară, predipozantă, cu mod de transmitere autozomal recesiv, precizează că gena diabetului insulino-dependent este prezentă la 1/8 din populație, născîndu-se o proporție de 1/200 de subiecți homozigoți, dar boala nu se va dezvolta decît progresiv în cursul vieții, de unde frecvența ei este raportată într-o incidență de 1/5 000 înainte de 15 ani, de 1/1 500 la vîrsta de 20 de ani și de 1/400 după 40 de ani.

Unele date etiopatogenice. Asupra originii diabetului s-au emis numeroase ipoteze. Una dintre ele este cea amintită mai sus, prin care i se recunoaște o origine genetică predipozantă, cu mod de transmitere autozomal recesiv, căreia i se alătură în număr foarte mare, printre purtătorii acestei gene, de purtători ai unor antigene H.L.A., respectiv B8, B15, B18, Cw3 și Dw3, iar de curînd descoperit factorul de tip genetic properdinic B (BfFl), cel mai precis marker genetic întîlnit pînă la 22,6% din copiii cu diabet, dovedindu-se prin aceasta posibilitatea aprecierii și a potențialului unui diabet în rîndul acestor categorii de copii. O importanță deosebită se acordă predipoziției autoimune, diabetul imunodependent prin leziunile histopatologice pancreatice fiind asemuit cu tiroidita Hashimoto.

Se admite în general că diabetul este o boală familială, dependentă unor factori genetici precum și unor factori multipli de mediu, declanșatori și apoi agravanți.

Rolul factorilor genetici nu este încă bine precizat, existînd totuși suficiente argumente pentru a demonstra coeficientul lor de implicare, cel puțin în numeroase forme de diabet la copil, cu atît mai ades cu cît debutul bolii se face cunoscut la vîrste mai mici.

Nu se cunoaște nici modul lui de transmitere, deși s-au enunțat diferite concepții, care, chiar dacă ar părea posibile, sînt supuse unor critici riguroase.

S-a emis spre exemplu ipoteza că diabetul ar fi condiționat de o mutație dominantă autozomală, părăsită de cei mai mulți geneticieni ca fiind cel mai puțin probabilă, sau că s-ar transmite recesiv autozomal, concepție de asemenea subordonată unor critici legate de numărul prea mare de cazuri indemne din rîndul genitorilor cu diabet zaharat și de caracterul foarte variat al penetranței și expresivității acestei boli.

Este supusă unor critici și ipoteza conform căreia diabetul zaharat ar fi condiționat poligenic.

Mai recent, Lamy și colaboratorii, citați de C. Maximilian, presupun că diabetul zaharat ar fi controlat de mai multe gene, o genă majoră D cu alela sa minoră d, mai

Scanned with OKEN Scanner

multe gene minore Pp, Qq, Rr etc., precum şi de unii factori de mediu, emiţîndu-se şi ideea heterogenităţii lui.

Diabetul zaharat la copil prezintă totuşi un indice de heritabilitate de pînă la 70—80% după Falconer, faţă de numai 30—40% calculat la adulţii peste 55 de ani, fapt ce sugerează că ereditatea deţine un rol important, chiar dacă nu este încă precizat modul lui de transmitere. În sprijinul rolului factorilor genetici intervin şi argumentele legate de concentraţia familială mai mare a bolii, precum şi riscul mai crescut al apariţiei lui în rîndul copiilor din părinţi cu diabet.

Pe lîngă rolul factorilor genetici, în apariţia diabetului zaharat nu trebuie neglijată nici implicaţia unor factori favorizanţi cum ar fi obezitatea, îndoelnică pentru unii autori, hipertensiunea arterială sau tipul constituţional.

În declanşarea diabetului zaharat, alături de factorii genetici amintiţi, sînt incriminate unele infecţii virale cum sînt cele cu V. rubeolic, Coxsackie tipul B, mai ales B_4, şi în mod deosebit cu virusul parotiditei epidemice, alte boli infecţioase, stressurile emoţionale cu o anumită predominanţă şi unele vaccinări.

Relaţiile dintre predispoziţia autoimună şi rolul agresiv al unor infecţii virale deschide perspectiva şi a măsurilor profilactice posibile, legate de eventualitatea unor vaccinuri specifice acestor infecţii.

Chiar dacă diabetul apare după o viroză pancreatotropă, sau alţi factori amintiţi, recunoscîndu-le drept cauze declanşatoare şi apoi agravante, rolul lor s-ar limita numai în a grăbi apariţia diabetului. Printre aceşti factori sînt enumerate şi produsele cortizonice sau ACTH-ul, cu rol revelator sau agravant al unui diabet latent preexistent.

Privitor la relaţiile dintre diabetul matern şi făt, se poate afirma că el poate fi cauză de avort sau naşteri de feţi morţi, de determinare a unor malformaţii congenitale, de naşteri premature, de dismaturi, sau postmaturi, după cum diabetul matern mai poate declanşa un hiperinsulinism, cauză importantă a hipoglicemiei nou-născutului, să favorizeze instituirea sindromului de detresă respiratorie idiopatică sau a diabetului tranzitor al nou-născutului.

Din punct de vedere patogenic, diabetul zaharat apare în condiţiile constituirii unui deficit secretor sau funcţional al insulinei circulante, determinat prin mecanisme distincte.

Insulina este formată dintr-o moleculă mare, cu structură bine cunoscută, compusă din două lanţuri A şi B legate printr-o punte bisulfurată.

Lanţul B, după hidroliza lui, este transportat de către o albumină plasmatică, sinalbumina, care l-a solubilizat şi astfel eliberat se fixează pe membranele celulare unde acţionează în mod antagonist insulinei, într-un echilibru bine controlat. În acest mod insulina circulantă, o parte este liberă şi activă, iar altă parte legată şi inactivă.

La copil, în cursul unui diabet manifest clinic, deficitul insulinei circulante este foarte accentuat datorită deficienţelor rezultate din sinteza sau/şi eliberarea ei de către celulele beta ale insulelor lui Langerhans ale pancreasului, cînd şi răspunsul la stimulii secretori ai insulinei este şters sau poate lipsi.

În formele de diabet numai cu modificări chimice, ca şi la adult, nivelele insulinei circulante pot fi uneori mai crescute, iar răspunsul la stimulii secretori de asemenea poate fi mai mare decît în condiţii normale.

Mecanismele care ar interveni în favorizarea apariţiei unor asemenea situaţii s-ar datora, după A. Drash, următoarelor posibilităţi : *sintezei defectuoase a moleculei insulinei*, pornind de la precursorii ei, proinsulina ; *eliberării întîrziate pe unitatea de timp a insulinei*, administrarea insulinei în aceste forme prezentînd riscul unei hiperinsulinemii ; precum şi *insulino-rezistenţei*, condiţii întîlnite în cursul obezităţii, feocromocitomului, sindromului Cushing etc.

Forme şi manifestări clinice. Sînt descrise două tipuri clasice de diabet zaharat : *diabetul de tip II* insulino-nondependent, sau diabetul de tip adult cu apariţie tardivă, şi *diabetul de tip I*, insulino-dependent sau aşa-zisul tip infantil.

Ca stadii clinico-biologice evolutive, C. Patrick Mahoney descrie un stadiu prediabetic, diabetul chimic şi diabetul manifest sau clinic.

Scanned with OKEN Scanner

Prediabetul, sau primul stadiu, se consideră etapa de la naştere şi pînă la primele manifestări ale diabetului, recunoaşterea lui în condiţiile actuale realizîndu-se numai retroactiv, mai puţin însă la gemenii nediabetici născuţi din mame diabetice.

Stadiul de diabet chimic, recunoscut de alţi autori ca stadiu de prediabet sau de intoleranţă la glucoză, este lipsit de manifestări clinice, hiperglicemia inconstantă, de obicei postprandială, fiind încă tolerată. Glicemia, dimineaţa şi pe nemîncate, îşi păstrează valorile sale în limite normale, înregistrînd creşete moderate de hiperglicemie după prînzuri cu o curbă de toleranţă caracteristică diabetului. În aceste situaţii, dozarea glicemiei dimineaţa pe nemîncate poate da rezultate înşelătoare, aceste erori evitîndu-se prin dozările efectuate la 1—2 ore după mese şi a curbei hiperglicemiei provocate.

Stadiul de diabet clinic, sau manifest, îmbracă la copil manifestările caracteristice ale diabetului de tip insulino-dependent. Debutul bolii poate fi insidios, constînd din enurezis şi poliurie, polidipsie, polifagie sau anorexie şi slăbire accentuată, dureri abdominale şi ale membrelor inferioare, după cum în multe din cazuri el poate fi brutal, declanşat de un episod infecţios, de cele mai multe ori de căi respiratorii, sau după o vaccinare, manifestîndu-se prin simptomatologia unei cetoacidoze diabetice grave cu deshidratare marcată şi stare de precomă sau comă.

Concomitent cu aceste manifestări clinice, în cursul diabetului clinic se întîlneşte în mod constant o hiperglicemie atît dimineaţa pe nemîncate cît şi după prînzuri, alături de o glicozurie permanentă, concordantă hiperglicemiei, curba hiperglicemiei provocate fiind constant patologică.

Paralel se pot întîlni şi alte modificări biologice, îndeosebi ale echilibrului hidroelectrolitic, cu tulburări importante ale potasemiei şi ale acidozei.

Din punct de vedere clinic, după C. P. Mahoney, diabetul insulinodependent se diferenţiază de cel nondependent, de tip adult, prin următoarele caractere mai importante :

	Diabetul insulino-dependent	*Diabetul insulino-nondependent*
Debut :	brutal, rareori putîndu-se fixa cu o săptămînă înainte	insidios, relevat adeseori în cursul unor investigaţii
Greutatea corporală :	rareori normală, adeseori stare de slăbiciune marcată	obezitate frecventă.
Ceto-acidoza :	constant întîlnită	puţin frecventă
Reacţia la sulfoniluree :	rară	superioară la 50% din cazuri
Necesitatea insulinei :	aproape în toate cazurile	în mai puţin de 25% din cazuri
Dozele insulinei :	crescînde, în limitele evoluţiei spre un diabet total	practic stabile

Diabetul nondependent se întîlneşte la copil într-o proporţie foarte mică, estimată de unii autori pînă la 5% din toate cazurile şi nu rareori la copiii cu obezitate marcată, după cum mai poate fi indus prin corticoterapie ca o formă tranzitorie sau definitivă, aparţinînd în unele condiţii şi unor sindroame complexe cum sînt sindromul Laurence-Moon sau sindromul Prader-Willi.

Diabetul zaharat poate fi întîlnit şi în cursul altor afecţiuni endocrine sau să însoţească unele eredopatii din rîndul cărora fac parte hipertiroidismul, boala Addison, Sindromul Wolfram.

Tipul de diabet insulino-dependent apare de la debut ca o formă severă care se agravează repede, evoluţia lui fiind condiţionată de diminuarea progresivă şi foarte marcată a elaborării insulinei, dovadă necesitatea administrării ei adeseori în cantităţi mari de la început, pentru a obţine un răspuns favorabil şi de a-i creşte în timp dozele pentru a compensa aceste deficite, alături de nivelele serice foarte scăzute ale insulinei libere radioimune.

Apărînd astfel ca o insuficienţă a pancreasului endocrin în elaborarea insulinei, simptomele de alarmă ale diabetului infantil sînt expresia tulburărilor biologice legate pe de o parte de producţia crescută a glucozei hepatice, consecutivă glicogenolizei excesive şi a gluconeogenezei accentuate rezultată din aminoacizi datorită scăderii capacităţii de sinteză hepatică a glicogenului, iar pe de altă parte de neutilizarea glucozei

Scanned with OKEN Scanner

respective la nivelul celulelor organismului, urmare tocmai lipsei insulinei, care astfel nu-i mai poate uşura pătrunderea în celule, acestea folosind ca sursă energetică principală acizii graşi liberi rezultaţi din lipoliză şi acizii aminaţi.

Consecutiv oxidării acizilor graşi va avea loc şi o producţie crescută a acetil-coenzimei A, concomitent cu acumularea de produşi asociaţi ai metabolismului ei.

Setea, poliuria, enurezisul secundar şi deshidratarea sînt consecinţa diurezei şi a tulburărilor osmotice provocate de hiperglicemie şi glicozurie, dezechilibrul hidroelectrolitic fiind urmarea şi a cetonemiei, dar şi a acidozei consecutive transformării bicarbonatului de sodiu în acid carbonic, cu pierderea sodiului respectiv.

Foamea, starea de oboseală, slăbirea copilului, randamentul şcolar scăzut, iar în timp nanismul sau hipodezvoltarea copilului sînt expresia subnutriţiei celulare şi a autoconsumţiei lipidice şi proteice, vinovată şi de cetoacidoza care apare ca urmare a deficitelor survenite tocmai în procesele metabolice celulare prin producţia crescută a acetil-coenzimei A şi a acumulării produşilor rezultaţi din metabolismul ei, cum sînt acetona, acidul aceto-acetic, betahidroxibutiric, producţia crescută a acetil-coenzimei A determinînd şi o hipercolesterolemie.

Manifestările clinice ale ceto-acidozei se identifică cu durerile abdominale, vărsăturile, tulburările respiratorii şi halena acetonemică, iar stările grave şi foarte grave, cu tulburările neuropsihice exprimate de starea de precomă şi comă.

Ulterior, consecinţele ei pot fi recunoscute, alături de cele ale hiperglicemiei, prin alterările vasculare, apărînd în diabetul insulino-dependent al copilului spre sau după adolescenţă.

Acestui ansamblu de manifestări i se alătură scăderea marcată a răspunsului imun, în perioada de stare a diabetului înregistrîndu-se o receptivitate foarte crescută la infecţii repetate, bacteriene, micotice sau virale, de căi respiratorii sau urinare mai ales, fără a fi neglijată infecţia tuberculoasă, chiar dacă incidenţa ei este astăzi mult scăzută, infecţii ce se pot înscrie cu manifestări revelatoare în unele cazuri neidentificate încă.

Diabetul zaharat cu debut din perioada de sugar, descris şi sub denumirea de *formă a sugarului*, chiar dacă este foarte rar întîlnit, incidenţa lui nu trebuie totuşi subestimată, unele statistici raportîndu-l într-o proporţie de 1 la 100 de cazuri de diabet cunoscut la copil.

Manifestările lui pot fi şterse la debut, remarcîndu-se numai modificările biochimice, sau să apară în mod brusc din perioada de sugar mic, sub forma unui sindrom grav de deshidratare cu colaps, fie asemănător celui prin pierdere de sare, în care vărsăturile şi uneori scaunele diareice se însoţesc în continuare de o diureză crescută, în ciuda deshidratării sugarului, precum şi de o acidoză metabolică fără cetonurie, fie asemănător unui sindrom de deshidratare celulară cu hipernatremie.

În aceste forme de diabet glicemia şi glicozuria sînt foarte crescute, conturîndu-se ca elemente valoroase pentru diagnosticul lui, care trebuie totuşi diferenţiat de unele hiperglicemii tranzitorii ale sugarului din cursul unor stări toxico-septice grave, după cum aceste hiperglicemii tranzitorii la rîndul lor ar putea fi preludiul unui diabet zaharat adevărat de mai tîrziu, supravegherea în continuare a evoluţiei bolii şi respectiv a glicemiei şi glicozuriei avînd o deosebită importanţă. În mod obişnuit, în zilele următoare, în hiperglicemiile tranzitorii, valorile lor pot reveni la normal fără să necesite întotdeauna un tratament insulinic, pe cînd în condiţiile unui diabet zaharat adevărat se impune administrarea continuă a insulinei, dozele ei stabilindu-se în raport cu deficitul ei secretor.

Diagnosticul diabetului zaharat. Simptomatologia descrisă reprezintă elementul principal de orientare pentru cercetarea şi depistarea acestei anomalii grave şi permanente, legată de reducerea însemnată a capacităţii de utilizare a glucozei. Dar, la copil, în cele mai adese situaţii, cînd debutul aparent clinic este brutal, declanşat de un factor infecţios intercurent, iar manifestările predominante pot fi expresia chiar a unei stări precomatoase sau de comă, diagnosticul

Scanned with OKEN Scanner

ridică probleme de dificultate dar mai ales de mare urgență.

Este de preferat ca depistarea lui să se realizeze încă din etapa de diabet chimic, cînd dificultățile ca și erorile de diagnostic sînt mult mai mari, singura posibilitate de precizare a diagnosticului fiind oferită de cercetarea toleranței la glucoză prin proba hiperglicemiei provocate.

De fapt, această probă este criteriul cel mai fidel pentru diagnosticul diabetului atît în etapa lui chimică cît și în cea manifestă, investigațiile în cursul comelor diabetice limitîndu-se numai la precizarea hiperglicemiei, glicozuriei, cetonemiei și cetouriei, precum și la modificările echilibrelor acidobazic și hidroelectrolitic.

Testul toleranței la glucoză poate fi efectuat prin administrarea glucozei pe cale orală sau intravenoasă, după diferite metode, rezultatele obținute diferențiindu-se în parte la copil față de cele întîlnite la adult.

Cercetarea toleranței la glucoză își găsește indicația majoră în formele de diabet chimic, diagnosticul diabetului manifest cu glicemia post-prandială de peste 2 g $\%_0$ nemaifiind legat de necesitatea acestei investigații.

Cercetarea imediată a toleranței la glucoză se impune în toate formele cu glicozurie descoperită întîmplător, după ce au fost excluși ceilalți corpi reductori posibili din urină, folosind metode biochimice de oxidare a glucozei în afara metodei Benedict sau Clinitest.

Determinarea toleranței la glucoză prin administrarea ei pe cale orală este apreciată de numeroși autori ca cea mai valoroasă metodă pentru diagnosticul diabetului zaharat.

După Mosenthal și Barry, citați de Allan Drash, testul este anormal cînd valorile maxime ale glicemiei depășesc, la o oră de la administrarea orală a 100 g glucoză, valorile de 150 mg % și nu revin la 2 ore la limitele de 100 mg %, iar după Fajans și Conn, la o administrare de 1,75 g glucoză/kg corp greutate, ele sînt peste 160 mg % la o oră, peste 140 mg % la 1 $^1/_2$ ore și peste 120 mg % la 2 ore.

C. P. Mahoney recomandă administrarea glucozei pe cale orală dintr-o soluție de 25%, în următoarele doze pe kg corp: 2,5 g pentru copiii între 0—18 luni; 2 g pentru cei între 18 luni—3 ani; 1,75 g pentru vîrstele între 3—12 ani; 1,25 g pentru cei peste 12 ani. Glicemiile peste 100 mg % pe nemîncate, de peste 170 mg % la o oră, sau de 120 mg % la 2 ore și de 110 mg % după 3 ore de la administrarea glucozei sînt semnificative pentru diagnosticul diabetului.

Testul de toleranță prin administrarea intravenoasă constă din injectarea lentă, în decurs de 2—4 minute, a unei cantități de glucoză în doză de 0,5 g/kg corp greutate, determinîndu-se apoi glicemia pe eșantioanele recoltate la 5; 10; 30; 45 și 60 de minute, care se trasează grafic pe hîrtie semilogaritmică, prin consemnarea pe ordonată a logaritmului concentrațiilor rezultate, iar pe abscisă timpul în minute.

Se observă o scădere liniară a logaritmului concentrației în timp, avînd ca factor de proporționalitate constanta K.

Se determină grafic constanta K, denumită constanta de dispariție, după formula $K = \frac{0{,}692}{t_{\frac{1}{2}}}$, $t_{\frac{1}{2}}$ reprezentînd timpul necesar scăderii concentrației la 50%, care se determină prin inspecție.

Se calculează apoi scăderea procentuală pe minut, după formula $K_t = K \times 100$.

Valorile K_t sub 1% pe minut și cu o durată de peste 90 de minute indică, după W. B. Weil și A. F. Kohrman, o toleranță scăzută la glucoză, pe cînd valorile de peste 1% reprezintă o toleranță normală.

Dozarea insulinei plasmatice prin metoda radioimunologică își găsește indicația majoră în formele de diabet insulinoprive, forme în care curba este plată în cursul stimulării secreției ei prin testul toleranței la glucoză, iar valorile ei se situează între 18—22 microunități/ml.

În condiții normale, valorile insulinei plasmatice sînt de 23—24 microunități/ml și cresc în cursul stimulării în jur de 77 microunități/ml.

În diabetul din cursul obezității la copil această curbă nu este plată, dar în același timp valorile insulinei nu cresc atît de mult în cursul stimulării secreției ei prin proba toleranței la glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

În evoluţia sa, diabetul zaharat impune, pe lîngă supravegherea tratamentului insulinic şi a regimului alimentar şi determinarea periodică a glicemiei, glicozuriei, cetonemiei şi cetonuriei prin diferite metode *(ketostix, clinostix, acatest)*, a lipemiei şi fracţiunilor sale, precum şi a ionogramei şi a parametrilor microAstrup.

Examinarea periodică a fundului de ochi trebuie să devină o metodă de rutină pentru a surprinde eventualele modificări vasculare precum şi evoluţia lor.

Diagnosticul diabetului zaharat în etapa sa chimică se bazează pe valorile crescute ale glicemiei post-prandiale şi eventualele modificări patologice ale testului toleranţei la glucoză. Nu în toate cazurile acest test este modificat.

Unele dificultăţi de diagnostic pot fi întîlnite şi în condiţiile diabetului manifest, mai ales în perioada sa iniţială. În această etapă au loc unele compensări ale tulburărilor metabolice şi de influenţă contrainsulinică, caracteristice fazei de stabilitate metabolică relativă ce poate dura pînă la cîţiva ani.

Aspecte particulare pot fi întîlnite şi în cursul stadiului de diabet chimic, cînd sub influenţa unor factori intercurenţi, infecţioşi, traumatici, emoţionali etc., pot fi angajate tulburări grave metabolice, marcate de o hiperglicemie cu glicozurie importantă şi chiar de o acidocetoză intensă, care se vor echilibra relativ repede, prezenţa lor obligînd cercetarea atentă a diabetului zaharat.

Evoluţia şi complicaţiile diabetului zaharat. Evoluţia diabetului este condiţionată de mai mulţi factori. Pe primul plan se situează ritmul sub care se produce reducerea progresivă a capacităţii secretorii a insulinei şi creşterea influenţelor contrainsulinice, alături de momentul apariţiei lui în raport cu vîrsta copilului. Totodată, această evoluţie mai este subordonată condiţiilor terapeutice şi posibilităţilor sub care ele pot fi controlate.

Prognosticul diabetului zaharat la copil este mult ameliorat astăzi, reducîndu-se în mod semnificativ şi riscul infecţios sau al tuberculozei, graţie medicaţiei actuale antiinfecţioase.

Sînt mai rar posibile şi stările de cetoacidoză, precum şi influenţa nefavorabilă asupra proceselor creşterii şi dezvoltării copilului, rămînînd totuşi ca un potenţial de temut accidentele şi complicaţiile vasculare în timp, cum sînt retinopatia diabetică şi nefropatia glomerulară Kimmelstiel-Wilson (vezi volumul 3, pag. 203, capitolul glomerulonefritele cronice), determinate mai ales de hiperglicemia de durată, incomplet stăpînită.

Coma diabetică este complicaţia brutală şi cea mai de temut a diabetului zaharat ce poate să apară în diferite circumstanţe şi sub aspecte fiziopatologice variate.

Se descriu la copil 3 tipuri şi anume: coma ceto-acidotică, cea hiperosmolară şi coma insulinică sau hipoglicemică.

Coma ceto-acidotică poate fi nu rareori o primă modalitate sub care diabetul zaharat se face cunoscut clinic în copilărie, apărînd ca un accident secundar în cursul unor infecţii intercurente, mai ales de căi respiratorii, sau al unor traumatisme. În aceleaşi condiţii ea se poate instala şi în cursul evoluţiei unui diabet tratat inadecvat sau cu insulină injectată într-o zonă cu lipodistrofie.

Cetoacidoza se înscrie ca una din complicaţiile frecvente ale diabetului la copil, întîlnindu-se în 10% din cazuri datorită deviaţiilor metabolice ce apar cu destulă uşurinţă în cursul copilăriei. Se înscrie ca o consecinţă pe de o parte a reducerii progresive a secreţiei insulinei şi a creşterii însemnate a acizilor graşi liberi plasmatici, care împreună împiedică pătrunderea glucozei în celule, iar pe de altă parte metabolismului celular petrecut mai ales pe seama utilizării lipidelor.

Într-o primă fază de latenţă clinică, cetoacidoza poate fi recunoscută numai prin cercetarea cetonemiei şi cetozuriei, chiar dacă poliuria, polidipsia şi polifagia, prezente fiind, se însoţesc şi de o hiperglicemie şi glicozurie moderată.

Apoi, cetoacidoza poate evolua spre o fază moderată cînd polifagia este înlocuită de anorexie şi greţuri, apărînd în plus ameţelile şi halena acetonemică.

Scanned with OKEN Scanner

În condițiile unor devieri metabolice mai profunde legate de tulburările grave ale metabolismului lipido-glucidic, cetoacidoza trece într-o fază severă recunoscută clinic prin vărsături, dureri abdominale, tulburări cardio-circulatorii, tulburări ale ritmului respirator, caracterizate de hiperventilație de tip Küssmaul, semne de deshidratare și semnele neuropsihice caracteristice unei stări precomatoase cu evoluție imediată spre coma propriu-zisă, cînd starea de conștiență este dispărută complet.

Modificările biologice în această etapă pun în evidență scăderea importantă a rezervei alcaline și creșterea marcată a cetonemiei și cetozuriei, alături de o hiperglicemie foarte crescută și o glicozurie însemnată, concomitent cu unele dezechilibre hidroelectrolitice importante exprimate mai ales de hipokaliemie, îngrijorătoare prin accidentele cardiace pe care le poate determina.

Măsurile terapeutice, în aceste condiții, vizează în primul rînd combaterea colapsului hipovolemic, a acidozei metabolice și a dezechilibrului hidro-electrolitic și apoi a hiperglicemiei prin administrarea insulinei cristaline, într-o primă etapă în doză de o unitate pe kg corp greutate, jumătate din doză i.m., cealaltă jumătate i.v., ca apoi, după 3 ore, să se reducă la 1/2 unitate/kg, administrată i.m. la 4 ore interval pînă la dispariția cetozei și obținerea unei glicozurii moderate, menținîndu-se în continuare perfuzia pentru acoperirea nevoilor hidroelectrolitice.

În comele evoluate, însoțite de semne de deshidratare foarte accentuată și manifestări simulînd un abdomen acut, este vorba de agravarea sindromului acidotic, prin acidoza lactică ce se instalează, favorizată adeseori și de medicația biguanidică.

Coma hiperosmolară, mult mai rar întîlnită la copil, este expresia tulburărilor grave ale reglării osmolare determinate de hiperglicemiile și glicozuriile foarte crescute, precum și a natriemiei, în ciuda absenței sau numai a unei cetoze moderate.

Este vorba de coma hiperglicemică cu semne marcate de exicoză, față de care atitudinea terapeutică impune refacerea dezechilibrului hidro-electrolitic și mai ales a hipernatriemiei și a hipokaliemiei.

Coma insulinică sau hipoglicemică este caracteristică formelor de diabet sub tratament în exces de insulină, sau cu restricții mari de glucide, recunoscînd-o clinic prin manifestările neurologice și psihice caracteristice ce constau inițial din unele tulburări comportamentale, urmate apoi de pierderea stării de conștiență și apariția convulsiilor, manifestări anticipate de anorexie, dureri abdominale, tahicardie, transpirații, cefalee.

Acest tip de comă, cu caracter de mare gravitate, mai poate surveni pe fondul unei come cetoacidotice în condițiile unui tratament insulinic excesiv.

Tratamentul este de urgență și constă din administrarea subcutanat a 1 mg de glucagon, sau soluție glucozată 30%, 10—40 ml i.v.

Prevenirea stărilor hipoglicemice se poate realiza numai prin menținerea unui echilibru adecvat dintre aportul exogen de insulină administrată corect și regimul alimentar al copilului, păstrarea unui prag constant al glicozuriei fiind dăunătoare în timp prin hiperglicemia corespunzătoare, capabilă să determine angiopatiile consecutive.

Complicațiile în timp cele mai de temut sînt, după cum s-a mai subliniat, cele de tip vascular sub forma unor microangiopatii ce afectează în mod particular rinichii și ochii, sub forma glomerulosclerozei intercapilare amintite și a retinopatiei diabetice.

Tulburările de creștere și nanismul diabetic pot fi întîlnite în formele tîrziu descoperite sau netratate, asociindu-li-se în 29% din cazuri, după Giorgio, și contractura articulară de la nivelul mîinilor.

Complicațiile hepatice descrise sub forma *sindromului Nobecourt* ce constă din slăbire. și hepatomegalie cu steatoree, sau a *sindromului Mauriac*, reprezentat de asocierea la hepatomegalia dură, a nanismului, obezității moderate și a faciesului de aspect cushingoid, sînt de asemenea tardive și rar întîlnite astăzi, ca și infecțiile urinare și cataracta, complicațiile nervoase și dentare.

Scanned with OKEN Scanner

Printre complicaţiile legate de insulină face parte lipodistrofia inestetică apărută la locurile de injecţie ale insulinei, mult mai rar fiind întîlnite insulino-rezistenţa şi instabilitatea insulinei prin cauze variabile.

Aşa cum s-a arătat, de temut se înscrie pentru microangiopatia pe care o poate determina hiperglicemia cu aşa-zisa glicozurie de protecţie, ca şi hipoglicemiile oculte prin supradozaj insulinic, capabile să determine un fenomen Somogyi exprimat prin creşterea glicemiei de origine proteică.

Tratamentul diabetului. Dacă pînă la descoperirea insulinei diabetul zaharat avea o evoluţie rapid fatală, astăzi diabetul infantil, insulino-dependent, poate fi îngrijit în bune condiţii printr-un tratament substitutiv bine condus şi de durată.

El implică o atitudine complexă, desfăşurată pe parcursul întregii vieţi, care se adresează, alături de administrarea insulinei, unui regim igieno-dietetic controlat, sub supravegherea periodică a glicemiei, glicozuriei, cetonemiei şi cetonuriei, unor măsuri educaţionale legate de grija proprie pe care copilul trebuie să şi-o poarte, precum şi de ordin psihologic. Totodată el se adresează şi unor măsuri protective, de prevenire şi combatere energică a unor eventuale infecţii contractate, precum şi unei atitudini corespunzătoare în condiţiile unor intervenţii chirurgicale.

Insulinoterapia reprezintă modalitatea electivă de tratament al diabetului insulino-dependent, alegerea produselor de insulină ca şi stabilirea dozelor necesare fiind condiţionate de manifestările clinice şi fiziopatologice prin care este recunoscut, precum şi stadiului său evolutiv.

Formele de diabet chimic ca şi formele clinice cu manifestări latente pot fi îngrijite într-o primă etapă, sub controlul continuu al echilibrului metabolic, numai printr-o reglementare corespunzătoare a regimului dietetic, pe cînd în stările precomatoase şi come administrarea insulinei devine o mare urgenţă, recurgîndu-se la doze iniţiale mai mari, după care prin tatonare se stabileşte, în raport cu regimul alimentar, activităţile fizice ale copilului şi corecţiile metabolice, doza utilă de insulină.

Ca obiectiv esenţial se urmăreşte alegerea unui preparat şi stabilirea unor doze satisfăcătoare de insulină prin care să se realizeze o activitate metabolică completă şi o creştere normală a copilului, evitîndu-se accidentele imediate de supradozare şi riscurile unor doze insuficiente, respectiv hipoglicemia sau cetoacidoza. Din acest punct de vedere adaptarea unei scheme terapeutice are un caracter individual, depinzînd în acelaşi timp şi de experienţa personală a medicului ce îngrijeşte copilul.

Preparatele de insulină folosite în mod obişnuit la copil sînt: *insulina cristalină*, sau *ordinară* (I.O.), a cărei acţiune este rapidă dar de scurtă durată, de 4 pînă la 6 ore; *insulinele lente de tipul protamininsulinei*, cu cele două variante: *Protamin-zinc-insulina* (P.Z.I.) a cărei acţiune începe la 3 ore cu maximum de eficienţă la 6—12 ore şi dispare la 12 ore, şi neutral Protamin-Hagedorn (N.P.H.) a cărei acţiune începe la 2 ore, este maximă la 6—12 ore şi dispare la 18—24 ore.

Cu acţiune retard mai pot fi folosite Diinsulina şi Zinc-insulina, *Diinsulina* fiind o combinaţie de insulină retard cu insulină ordinară, cu acţiune rapidă la 1/2 oră, ce devine maximă la 2—6 ore şi dispare la 12—14 ore, iar *Zinc-insulina* un amestec între forma amorfă şi cea cristalizată, care acţionează la o oră de la administrare, devine maximă la 3—14 ore şi se prelungeşte pînă la 24 de ore.

Sînt realizate numeroase produse farmaceutice cu o bună activitate şi o constantă stabilitate farmacodinamică, cum sînt produsele româneşti *insulina* şi *insulina P* sau *izofan-zinc-insulina*, sau diferite alte produse cum ar fi cele *Novo MC*, *Semilente*, *Actrapid*, *Rapitard*, *Monotard*, *Lente* sau *Ultra lente*.

Hipoglicemiantele de sinteză folosite la adult, respectiv sulfamidele şi biguanidele, nu sînt recomandate la copil, avînd în general o indicaţie limitată chiar şi în formele de tip adult.

Alegerea preparatelor de insulină şi stabilirea dozelor ei sînt condiţionate de mai mulţi factori, oscilîndu-se între insulina cristalină, administrată de 3 ori pe zi, doza cea mai mare administrată dimineaţa, o doză medie la prînz şi seara o doză inter-

Scanned with OKEN Scanner

mediară, şi preparatele monocomponent, în doze şi ritm după caracteristicile preparatelor respective.

În condiţiile unui diabet însoţit de ceto-acidoză marcată sau de comă, insulina preferată este cea cristalină, iar doza iniţială este de 1 şi chiar 2 U/kg corp, administrîndu-se 1/2 din cantitate i.v., iar cealaltă jumătate subcutanat, sau în perfuzie lentă întreaga cantitate. Concomitent se vor lua măsuri de combatere a colapsului şi acidozei care în prima oră reclamă perfuzarea serului fiziologic şi a soluţiei de bicarbonat de Na 13‰, în proporţie de 2/3, în cantitate de 20 ml/kg corp pentru formele de acidoză moderată, sau în soluţie de 8,4% şi în cantitate de 1—2 ml/kg corp diluată în cel puţin atîta cantitate de ser fiziologic sau apă distilată, pentru acidozele severe.

În etapele următoare se vor reface pierderile hidro-electrolitice şi se vor asigura nevoile de întreţinere după principiile cunoscute în tratamentul sindromului de deshidratare, folosindu-se eventual soluţiile de fructoză 5% în locul serului glucozat 5—10%, calea lor de administrare fiind în perfuzie i.v.

Se va avea în vedere evitarea administrării în exces a sodiului, după cum combaterea hipokaliemiei implică cunoaşterea deficitelor în potasiu şi o bună activitate renală.

Insulina se va administra în continuare la un interval cel mai devreme de 3—4 ore, în doză de 1/2—1/3 U/kg corp, folosindu-se insulina cristalină pînă la dispariţia cetozei.

Cînd glicemia a ajuns în limite aproape normale şi cetoacidoza a fost combătută, se suspendă perfuzia, reluîndu-se alimentaţia orală, iar dozele de insulină se pot reduce la 1/5—1/6 U/kg corp, administrîndu-se la 4 ore.

După 3 zile de spitalizare insulina ordinară poate fi înlocuită cu o insulină cu acţiune lentă de tipul neutral-Protamin-Hagedorn (N.P.H.), dozele şi ritmul de administrare stabilindu-se în raport cu alimentaţia copilului.

În formele de diabet fără ceto-acidoză poate fi folosită iniţial insulina cristalină, dozele şi ritmul ei fiind condiţionate de regimul alimentar stabilit. Pentru insulina cristalină, în primele zile, cantitatea administrată este în general de 1—2 U/kg corp în 24 ore, repartizîndu-se la 6—8 ore, în doze proporţionale cu raţia de glucide repartizată prînzurilor respective.

Este de preferat ca prima doză, cea de la prînzul de dimineaţă să fie în cantitatea cea mai mare, cea de a doua să reprezinte o doză medie, la masa de prînz, pentru ca insulina rămasă să se administreze la masa de seară.

În zilele următoare, dozele de insulină se modelează în raport cu glicemia şi glicozuria prezentate, creşterea cantităţii de insulină nedepăşind 2 U/injecţie.

În toată această perioadă de tatonare a dozelor de insulină cristalină, glicozuria este bine să fie urmărită de 4 ori pe zi înaintea fiecărei injecţii şi înainte de culcare, iar glicemia din 8 în 8 ore. După o perioadă de cîteva săptămîni sau chiar mai devreme după unii autori, insulina cristalină poate fi înlocuită cu o insulină monocomponent, lentă sau semilentă, de tipul protamin-insulinei, sau prin mixturi de insulină.

Tratamentul iniţial al diabetului fără ceto-acidoză mai poate fi început şi cu o insulină intermediară într-o doză de început de 1/4—1/2 U/kg corp, administrîndu-se suplimentar insulina cristalină înaintea fiecărei mese, în doză de 2 pînă la 10 U, dacă glicozuria este +3 sau +4.

Pentru tratamentul de durată înlocuirea insulinei cristaline printr-o insulină cu acţiune lentă se poate face administrîndu-se în cantitate de 60% din nevoile totale de insulină ordinară.

După diferiţi autori, întrebuinţarea de mixturi de insulină se poate aplica astfel: sub 4 ani 1,5 parte de insulină cristalină pentru o parte de insulină lentă; între 5—10 ani în proporţii egale; peste 10 ani două părţi insulină retard pentru o parte insulină cristalină, sau se va înlocui 2/3 insulină cristalină pentru 1/3 insulină retard.

Cunoscînd activitatea desfăşurată în timp a fiecăreia dintre insulinele administrate, precum şi curba glicemiei şi a glicozuriei la fiecare dintre bolnavi, după tatonarea şi stabilirea dozei zilnice utile şi a ritmului de administrare se vor urmări: zilnic diureza care nu trebuie să depăşească 800—1 000 ml/24 ore; la 8 ore glicozuria prin reactivi în pudră sau pe hîrtie, sau cel puţin o dată

Scanned with OKEN Scanner

pe zi, precum şi cetozuria, care trebuie să fie absentă. Concomitent se va urmări evoluţia creşterii normale în greutate a copilului.

Se va ţine seama totodată şi de faptul că activităţile fizice şi sportul reduc nevoile în insulină, pe cînd infecţiile, stările emoţionale, traumatismele, în care sînt cuprinse şi intervenţiile chirurgicale, cresc aceste nevoi, după cum, odată cu înaintarea în vîrstă a copilului aceste nevoi pot înregistra de asemenea creşteri însemnate, întîlnindu-se în diferite etape ale copilăriei şi mai ales la pubertate perioade de instabilitate.

După depăşirea primelor săptămîni, în cele mai multe cazuri şi pentru perioade lungi de timp, nevoile de insulină devin stabile, în medie de 1U/kg corp şi pe zi.

Chiar şi în formele în care nevoile sînt foarte mult reduse, întreruperea insulinei nu este recomandată de numeroşi autori, ea trebuind administrată zilnic chiar şi în cantităţi foarte mici, pentru a evita totuşi acido-cetoza.

Injectarea insulinei este bine să se facă în zone cît mai variate pentru a se evita complicaţiile locale, precum şi în condiţiile cele mai riguroase de asepsie, învăţîndu-se copilul să şi le efectueze singur.

Periodic este bine să se verifice toleranţa la glucoză, iar sistematic glicozuria şi cetonuria, aceşti copii urmînd a fi dispensarizaţi, supraveghind evoluţia diabetului lor în vederea eventualelor suplimentări a dozelor de insulină.

Regimul alimentar reprezintă o altă condiţie esenţială a tratamentului diabetului. El trebuie să fie realizat printr-o raţie alimentară fiziologică.

În principiu se urmăreşte acoperirea unui aport alimentar satisfăcător nevoilor de întreţinere şi creştere ale copilului, pentru a contracara efectele administrării zilnice a insulinei, şi organizarea unui program pe baza unui orar şi a unor repartizări echilibrate a prînzurilor, în raport şi cu activitatea fizică, recomandîndu-se trei prînzuri principale şi două gustări pe zi, la intervale regulate de timp. Se va evita totodată apariţia precoce a leziunilor vasculare prin combaterea hiperglicemiei şi a glicozuriei aşa-zisă de siguranţă şi înlocuirea a jumătate din grăsimile animale cu grăsimi vegetale nesaturate, raţia calorică putînd fi acoperită printr-un aport de pînă la 45—50% prin hidrocarbonate, de 25—30% prin lipide şi 15—20% prin proteine. Nevoile zilnice vor fi astfel acoperite printr-un aport de 8—10 g glucide, 1,5—2 g lipide şi 2—2,5 g proteine pe kg corp greutate.

Raţia calorică globală zilnică va fi echivalentă în medie cu 1 000 de calorii pentru vîrsta de 1 an, după care va creşte cu cîte 100 de calorii pentru fiecare an, astfel încît la vîrsta de 10 ani să reprezinte o medie de 2 000 calorii. Apoi, pînă la 14—15 ani, va creşte la băieţi cu 200 calorii pe an, ajungînd în jur de 2 800 calorii, iar la fete cu 100 calorii pe an, pînă la 2 400 calorii, suplimentîndu-se la nevoie şi în raport cu eforturile fizice desfăşurate.

Măsurile de ordin educativ implică o strînsă cooperare a familiei şi copilului referindu-se nu numai la regimul alimentar şi tratamentul insulinic cît şi la conduita de urmat în practicarea activităţilor fizice, organizarea întregului regim de viaţă şi a orientării profesionale. De o deosebită importanţă se constituie asigurarea unui climat psihic tonifiant, plin de dorinţa şi încrederea în viaţă a copilului.

HIPOGLICEMIILE

Se definesc ca hipoglicemii acele stări în care nivelele glucozei circulante înregistrează scăderi semnificative, survenind adeseori sub forma unor crize de o durată mai scurtă sau mai lungă de timp, cînd pragul glicemiei scade sub 0,50 g ‰, iar cel al glucozemiei adevărate este şi mai coborît, sub 0,20 g ‰.

Hipoglicemiile pot surveni ca episoade spontane indepedente, sau să apară ca manifestări însoţitoare unor stări patologice vinovate de determinarea lor.

Frecvenţa lor este greu de a fi estimată, multe dintre formele minore scăpînd observaţiei clinice. Incidenţa lor apare mult mai crescută în perioada neo-natală şi mai ales în rîndul dismaturilor şi prematurilor, fără a fi neglijată posibilitatea apariţiei lor şi după această perioadă.

Unele aspecte etiopatogenice. Etiologia hipoglicemiilor este foarte variată, existînd forme secundare în care factorii cauzali de

Scanned with OKEN Scanner

origine exogenă sau endogenă pot fi cu mai multă uşurinţă recunoscuţi, după cum natura lor, în numeroase cazuri, este descoperită cu destulă dificultate, un loc aparte deţinîndu-l hipoglicemiile idiopatice sau esenţiale.

Preponderenţa acestor factori se diferenţiază în raport cu vîrsta copilului, faţă de care în acelaşi timp este subordonată şi incidenţa acestei anomalii metabolice.

Astfel, în perioada neo-natală hipoglicemia este mult mai frecvent întîlnită decît la alte vîrste, interesînd cu o mult mai mare frecvenţă dismaturii şi prematurii decît nou-născuţii la termen, cînd se poate însoţi adeseori şi de alte tulburări metabolice, mai ales de o acidoză şi o hipocalcemie, după cum nu întotdeauna ea se manifestă clinic, datorită mecanismelor compensatorii ce au ca substrat metabolic arderile de lactaţi sau corpi cetonici.

La această vîrstă hipoglicemia este foarte frecventă printre nou-născuţii proveniţi din mame diabetice, apărînd ca o consecinţă a hiperinsulinismului lor tranzitor.

Dintre cauzele cele mai importante ale hipoglicemiei din această perioadă fac parte : rezervele minime în glucogen şi ţesut adipos ale nou-născutului, alături de aportul nutritiv insuficient din prima săptămînă de viaţă, cu pauzele mari de noapte între mese ; solicitările energetice mari din cursul naşterii şi apoi ale activităţilor metabolice foarte intense din această perioadă în care sînt cuprinse şi nevoile crescute ale proceselor termogenezei ; suprasolicitările impuse de unele eventuale stări patologice începînd cu agresiunea traumatică de la naştere sau alte stări grave infecţioase posibile, precum şi unele tulburări metabolice însoţitoare.

Toate aceste cauze sînt specifice perioadei neo-natale şi îndeosebi celei precoce, fiind legate de particularităţile morfofuncţionale şi metabolice caracteristice nou-născutului. Totodată, hipoglicemiile consecutive lor îmbracă un caracter tranzitor, deşi multe din cazuri pot fi de o mare gravitate, conducînd, dacă nu sînt corectate imediat, la moarte rapidă.

Pe lîngă aceşti factori, încă din această etapă, hipoglicemiile întîlnite pot recunoaşte şi alte cauze, comune hipoglicemiilor sugarului sau copiilor de alte vîrste, din rîndul cărora un loc important îl deţin unele din deficitele înăscute ale unor enzime digestive sau unele eredopatii ale metabolismului glucidic, anomalii excepţionale sau întîlnite mult mai rar.

În perioada de sugar şi în cursul celorlalte perioade ale copilăriei, hipoglicemiile, deşi înregistrează o incidenţă foarte mică, pot fi determinate de mult mai numeroase cauze, enunţîndu-se totodată şi diferite clasificaţii.

Astfel, L. L. Levitski şi Marvin Cornblat grupează hipoglicemiile după următoarele criterii :

1. **de origine endocrină,** a) prin *deficite* de hormoni ai creşterii, tiroidieni, corticosteroizi din cursul unor hiperplazii adrenale congenitale sau al bolii Addison, de epinefrină sau glucagon şi b) *prin exces* de insulină întîlnit la copiii născuţi din mame diabetice, din cursul adenomului sau hiperplaziei de celule beta, eritroblastozei fetale sau al prediabetului zaharat ;

2. **de natură metabolică,** a) *ereditară* în cadrul glicogenozelor, galactozemiei, intoleranţei la fructoză, deficitelor de sinteză a glicogenului, cistinozei, bolii urinilor cu miros de sirop de arţar, tirozinemiei ; b) *dobîndită,* din cursul degenerescenţelor grase ale ficatului, hepatitelor şi cirozelor, malnutriţiei ; c) *toxică* prin alcool, salicilaţi şi acetaminofen, propanolol, agenţi orali hipoglicemianţi de tipul tolbutamidei, insulină, hipoglicină, Trisbuffer ;

3. **de cauze diverse,** a) *tumori :* fibrosarcom, tumora Wilms, hepatom, carcinoame nediferenţiate ; b) *sistem nervos central :* tumori cu leziuni talamice, hemoragii, c) *leziuni indiferente ;* d) *glicozuria renală ;* e) *diarei severe şi malnutriţie ;*

4. **forme idiopatice,** a) *tranzitorii,* în perioada neo-natală ; b) *la sugarii hipertrofici ;* c) *în cadrul sindromului Beckwith,* caracterizat prin visceromegalie, hernie ombilicală, microcefalie şi hipoglicemie ; d) *familială ;* e) *cetotică ;* f) *leucin-senzitivă ;* g) *fără răspuns la epinefrină ;* h) *cauze necunoscute.*

L. Ţurcanu şi colaboratorii le clasifică etiopatogenic drept consecinţa următoarelor cauze :

1. *scăderii glucozei disponibile sau a precursorilor ei* **prin malnutriţie severă, sau tul-**

burări de absorbţie din cursul diareilor cronice, deficitelor de dizaharidaze intestinale, al malabsorbţiei de etiologie necunoscută;

2. *creşterii utilizării periferice a glucozei* din cursul hiperinsulinismului determinat de hiperplazia celulelor beta pancreatice sau de unele tumori şi defecte funcţionale ale acestor celule secretorii, al unor tumori de origine mezotelială, sau prin defecte de reglare hormonală consecutive deficitului de S.T.H.;

3. *deficitului de glicogenoliză* întîlnit în cursul glicogenozelor prin deficit de glucoză-6-fosfatază, hepatofosforilază, amino-1-6-glicozidază;

4. *defectului în formarea sau eliberarea glucozei din ficat* prin deficit enzimatic în procesele metabolismului intermediar din cursul unor intoleranţe cum sînt fructozemia, galactozemia, sau prin deficit în piruvat-carboxilază, din cursul unor boli hepatice prin deficite în reglarea hormonală din cadrul unor insuficienţe funcţionale sau lezionale adrenocorticale, al insuficienţei adrenomedulare, hipotiroidismului, deficitului de glucagon, sau ca urmare a unor deficite ale funcţiei integrative a S.N.C. prin anomalii congenitale, tumori, infecţii, hemoragii, sau toxice şi prin unele tulburări ale homeostaziei glucozei sub acţiunea salicilaţilor;

5. *unei etiologii necunoscute,* cum este hipoglicemia cirotică, hipoglicemia leucinosensibilă şi hipoglicemia idiopatică a copilului.

O altă clasificaţie este cea a lui R. Perelman, în care hipoglicemiile sînt împărţite în forme secundare de origine exo sau endogenă şi forme cu caracter esenţial.

Hipoglicemiile prin cauze exogene pot fi determinate de unii agenţi medicamentoşi sau toxici, din rîndul cărora fac parte insulina, în primul rînd prin supradozare, clorpropamida, salicilaţii şi îndeosebi aspirina, alcoolul etilic şi cel metilic, fosforul, tetraclorura de carbon, unele ciuperci otrăvitoare, sau regimul alimentar al fenilcetonuriei.

Formele de origine endogenă, în care hipoglicemia apare ca o manifestare secundară, pot fi expresia a numeroase cauze, dintre care sînt citate: patologia difuză şi severă a ficatului prin diferite cauze, precum şi unele deficite enzimatice hepatice; cauzele determinante ale unor anomalii grave privind metabolismul unor glucide; tulburările de absorbţie intestinală şi unele afecţiuni gastrice; unele boli endocrine ca insuficienţa hipofizară globală, insuficienţa corticosuprarenală, hipotiroidismul; precum şi unele cauze excepţionale şi anume unele tumori extrapancreatice, leucemiile şi glicozuria renală.

Hipoglicemiile esenţiale, la rîndul lor, pot recunoaşte drept cauză unele leziuni pancreatice, de obicei tumorale, vinovate de hiperinsulinism sau numai hiperplazia insulelor Langerhans, precum şi unele boli endocrine nepancreatice cum ar fi deficitele izolate în STH sau ACTH, insuficienţa medulosuprarenală şi insensibilitatea congenitală a suprarenalelor la ACTH.

În această categorie sînt cuprinse şi *hipoglicemiile funcţionale recurente* din care fac parte hiperinsulinismul funcţional indus prin leucină şi cel prediabetic, precum şi hipoglicemia funcţională recurentă cu cetoză, în care lipseşte hiperinsulinismul.

La toate aceste forme s-ar mai putea adăuga şi hipoglicemia după gastrectomie, situaţie întîlnită în mod excepţional la copil.

În multe dintre aceste forme stabilirea diagnosticului etiologic se poate realiza cu destulă uşurinţă, fie că episoadele hipoglicemice apar concomitent cu manifestările clinice ale diferitelor stări patologice determinante, aşa cum se întîmplă în cursul insuficienţelor suprarenale, hipofizare, hepatice sau al sindroamelor de maldigestie şi malabsorbţie, ori al bolilor carenţiale sau metabolice respective, fie că ele survin după ingerarea unor medicamente sau consumul de alcool.

Dificultăţile cele mai mari în precizarea etiologiei lor le ridică însă hipoglicemiile tumorale care pot fi pancreatice insulinorezistente de tipul adenomului sau carcinomului, sau extrapancreatice cum sînt mezodermoamele sau sindromul Dodge-Potter, unele hepatoame şi tumorile suprare-

Scanned with OKEN Scanner

naliene cu hipoglicemie cum este sindromul Andersen.

Un aspect aparte îl ridică hipoglicemiile funcționale idiopatice, considerate de numeroși autori ca cele mai frecvente. După P. Royer, ele sînt grupate în mai multe categorii, în raport cu condițiile oferite de eficiența terapeutică. Astfel unele dintre ele pot fi legate de un hiperinsulinism, iar în altele, hipoglicemia nu se însoțește de hiperinsulinism.

Hipoglicemiile funcționale idiopatice legate de un hiperinsulinism, în lumina cunoștințelor actuale, cuprind două varietăți care au o natură, o cronologie și mecanisme diferite.

O primă varietate este reprezentată de *hipoglicemia poststimulativă Conn*, care este mai rară la copil, întîlnindu-se de obicei în adolescență. Manifestările ei clinice apar de obicei la cîteva ore după prînzuri, considerîndu-se ca o consecință probabilă a stimulării vagale exagerate prin prînzurile glucidice.

Cealaltă varietate este denumită *hipoglicemia funcțională cu hiperinsulinism adevărat* sau sub denumirea de *hipoglicemia leucinosensibilă*. Debutul ei poate fi remarcat de la naștere, îmbrăcînd uneori un caracter familial.

Crizele hipoglicemice apărînd înainte sau după prînzuri bogate în proteine, se însoțesc de o scădere marcată a glicemiei și de o creștere importantă a insulinemiei provocată și după administrarea tolbutamidei în doză de 20 mg/kg corp sau a leucinei, 150 mg/kg corp.

Starea de hipoglicemie poate fi corectată prin administrarea injectabilă a glucagonului.

De cele mai multe ori crizele au un caracter subintrînd, afectînd grav sistemul nervos central prin leziuni ireversibile, sau să determine chiar moartea.

Diferențierea lor se face cu mare dificultate de tumorile pancreatice.

Tratamentul lor medical, pentru formele moderate, se adresează unui regim dietetic sărac în leucină și mult îmbogățit în glucide, iar ca medicamente, *diazoxidului*, în doză de 5—20 mg/kg corp și pe zi, pe cînd crizele hipoglicemice pot fi corectate cu glucagon.

Formele severe implică intervenții chirurgicale, constînd din pancreatectomie subtotală.

Hipoglicemiile funcționale idiopatice lipsite de hiperinsulinism recunosc de asemenea două tipuri de forme și anume : hipoglicemia prin lipsă de răspuns hipotalamic și hipoglicemia cu cetoză.

Hipoglicemia prin lipsă de răspuns hipotalamic se întîlnește la foștii prematuri, însoțindu-se de crize hipoglicemice pe parcursul întregii vieți. Tratamentul ei constă din administrarea *prednisonului* în doză de 1—2 mg/kg corp, administrat 4 zile pe săptămînă în serii de cîteva luni, sau a *corticotrofinei retard* în cazuri de eșec.

Hipoglicemia cu cetoză, denumită și cetotică, se face cunoscută clinic din perioada de copil mic prin crize de hipoglicemie produse de stările de foame, a căror frecvență se distanțează și dispar spontan, pe măsură ce copilul crește. Se particularizează biologic pe lîngă hipoglicemia constantă și prin cetonemia cu cetozurie ce preced crizele hipoglicemice, apărute după stări de foame prelungite și aport lipid crescut.

Uneori aceste crize pot îmbrăca un caracter mai sever, cînd glicemia poate scădea foarte mult, sub 0,30 g ‰.

Tratamentul ei constă din respectarea unui regim alimentar și mai ales a unui orar de mese prin care să se asigure un aport glucidic mai crescut, cu lipide mai puține și fără pauze mari între prînzuri.

Manifestările clinice. Indiferent de etiologia lor, hipoglicemiile se fac cunoscute clinic printr-o simptomatologie aproape caracteristică. În mod obișnuit ele apar sub forma unor crize, care survin episodic și după un anumit orar.

La nou-născut și sugarul mic aceste crize sînt marcate de apariția unei hipotonii musculare accentuate, însoțită adeseori de tulburări respiratorii și o anumită paloare predominent perioronazală, care nu rareori se poate asocia și cu o cianoză mai ales a extremităților.

În formele severe apar convulsiile, într-un număr mai restrîns din cazuri, dar mai ales starea letargică, moartea putînd încheia evoluția nefavorabilă a acestor stări.

Scanned with OKEN Scanner

De cele mai multe ori crizele apar noaptea, dacă pauza de masă de peste noapte este mare şi între a 2-a şi a 3-a zi de la naştere.

Sînt de aşteptat la prematuri şi dismaturi, la cei născuţi din mame diabetice şi mai ales cu suferinţă la naştere.

Hipoglicemia nedepistată şi necorectată poate fi cauză de mortalitate precoce sau să determine sechele neuropsihice tardive.

La alte vîrste hipoglicemiile moderate se manifestă prin apariţia unor crize de oboseală survenite brusc, însoţite de o foame imperioasă şi o stare de nervozitate excesivă, care se repetă periodic, după un anumit orar şi dispar prompt după ingerarea de zahăr.

Ca tulburări neurovegetative se mai pot înregistra durerile abdominale violente, hipersalivaţia, tahicardia sau creşterea tensiunii arteriale, care preced celelalte simptome.

Stările lipotimice, izolate sau asociate şi altor manifestări, sînt frecvent posibile şi obligă prin caracterul lor episodic suspectarea unei hipoglicemii.

În formele mai severe, crizele se însoţesc de ameţeli, apatie, paloare, transpiraţii, stare de oboseală, comportări bizare, tulburări vizuale şi chiar lipotimii, manifestări alarmante, care pot anunţa apariţia convulsiilor, formele foarte grave conducînd spre starea de comă.

Coma hipoglicemică este manifestarea cea mai severă a hipoglicemiilor cu prag sanguin foarte mult scăzut. Ea se însoţeşte adeseori de hipotermie, hipotonie musculară şi abolirea reflexelor, E.E.G. înregistrînd anomalii variate ale traseelor electrice cum ar fi dispariţia ritmului alfa, disritmia majoră sau apariţia unui ritm delta hipersincron.

Şi la aceste vîrste, cînd crizele de hipoglicemie sînt severe şi se repetă afectînd S.N.C., se pot înregistra sechele neuropsihice.

Diagnosticul hipoglicemiilor. Se precizează cu uşurinţă prin dozarea glicemiei în plină manifestare a crizelor, cînd va înregistra valori sub 0,50—0,30 g ‰, iar glucozemia adevărată să ajungă la valori chiar de 0, reacţionînd printr-un răspuns prompt la administrarea glucozei în cantităţi suficiente, sau a glucagonului.

Pentru precizarea cadrului lor complex, hiperglicemiile trebuiesc delimitate şi din punct de vedere etiologic, efectuîndu-se în acest scop investigaţiile caracteristice bolilor determinante, în raport cu simptomatologia lor, criteriu important de orientare.

Tratamentul hipoglicemiilor. Atitudinea terapeutică urmăreşte două obiective principale. Un prim obiectiv este reprezentat de tratamentul crizelor hipoglicemice, iar celălalt se adresează cauzelor propriu-zise.

Tratamentul crizelor are un caracter de urgenţă pentru a preveni accidentele cerebrale şi se adresează unor măsuri imediate.

În formele moderate, administrarea pe cale orală a zaharului la copiii mai mari şi a serului glucozat la nou-născut şi sugarul mic este suficientă, pe cînd în formele severe şi în condiţiile apariţiei convulsiilor se va recurge ca primă măsură la administrarea subcutanat sau i.m. a glucagonului în doză de 0,5—1 mg şi apoi a serului glucozat 10—40 ml, dintr-o soluţie de 30%, administrat rapid pe cale i.v.

În stările de comă, sub controlul glicemiei, se va administra în perfuzie serul glucozat în ritm de 1 g de glucoză/oră, timp de 12—24 ore, sau în doză de 0,5—1 g/kg corp greutate. Se va avea totodată în vedere a se corecta şi alte tulburări metabolice eventuale, mai ales cele hidro-electrolitice, de temut fiind hipokaliemia consecutivă, hiperosmolaritatea sanguină şi urinară, precum şi edemul cerebral.

În formele rebele se recomandă administrarea pe cale orală şi a *diazoxidului* în doză de 10—12 mg/kg corp, fracţionat în 3—4 prize.

Crizele de hipoglicemie din primele zile se pot preveni la nou-născut prin administrarea de la naştere, mai ales la prematuri şi dismaturi, a serului glucozat pe gură şi cu deosebire în cursul nopţii. La celelalte vîrste este necesar a se asigura un regim alimentar fiziologic, mai bogat în glucide, evitîndu-se pauzele mari dintre mese.

Tratamentul dintre crize se adresează bolilor de fond. Astfel, în hipoglicemiile prin unele intoleranţe la diferite glucide se va recurge la tratamentul lor dietetic de bază, pe cînd în cele din cursul diferitelor eredo-

Scanned with OKEN Scanner

patii metabolice cu deficite enzimatice, la medicaţia şi regimul alimentar caracteristice acestor afecţiuni.

Tumorile pancreasului sau cele extrapancreatice impun tratamentul lor chirurgical.

Hipoglicemiile post-stimulative vor beneficia pe lîngă regimul dietetic şi de un tratament cu *fenobarbital* şi *t-ra belladona*, pe cînd cele funcţionale cu hiperinsulinism solicită administrarea *diazoxidului*, în doză de 5—10 mg/kg corp şi pe zi, iar la nevoie ablaţia subtotală a pancreasului, hipoglicemiile fără răspuns hipotalamic impunînd corticoterapia.

GLICOGENOZELE

Sub numele de glicogenoze se definesc acele eredopatii legate de tulburarea metabolismului glicogenului, în cadrul cărora se produce o acumulare a acestuia, cel mai frecvent la nivelul ficatului sau/şi a ţesutului muscular.

Este vorba de un grup de afecţiuni ale căror mecanisme de producere recunosc unele deficite enzimatice înăscute, care prin modul lor de manifestare reflectînd natura şi forma lor biochimică şi clinică, au ca trăsătură comună acumularea excesivă a glicogenului în toate celulele sau numai în unele organe.

În raport cu deficitele enzimatice înăscute şi consecinţele lor în sinteza, depozitarea şi utilizarea glicogenului, se înregistrează un număr însemnat de forme clinico-biologice a căror semnificaţie decurge tocmai din modalităţile lor de manifestare.

Astfel, deficitele în *glucozo-6-fosfatază* şi *alfa-1-4-glucozidază*, reprezentînd tipul I şi respectiv II de glicogenoze, se pot face cunoscute clinic chiar din perioada de nounăscut sau sugar.

Tipul I, afectînd ficatul şi rinichii, se particularizează clinic prin hipoglicemie, absenţa răspunsului hiperglicemiant la glucagon, galactoză şi adrenalină, hiperlipemie şi cetoză, iar **tipul II,** interesînd în principal ţesutul muscular şi miocardul, se diferenţiază de tipul I printr-o glicemie normală, un răspuns normal la galactoză, precum şi la adrenalină şi glucagon.

Cu debut din perioada de sugar mai poate fi întîlnită şi **glicogenoza de tip X,** determinată de deficitul în *glicogen-sintetază* ale cărei înrîuriri se exercită asupra ficatului şi rinichilor. Această anomalie, păstrînd ca şi în glicogenozele de tip I şi II o structură normală a glicogenului, se manifestă în mod predominant printr-o hipoglicemie de foame cu acidoză.

Celelalte tipuri de glicogenoze, în majoritatea lor, respectiv **tipul III** reprezentat de deficitul în *amilo-1-6-glucozidaza*, **tipul IV,** consecinţa defectului în *amilo-1-4-1-6 transglucozidaza*, **tipul V,** reprezentat de anomalia în *fosforilaza musculară*, **tipul VI,** expresie a deficitului în *fosfoglucomutază*, sînt glicogenozele ce recunosc ca moment de debut primii ani ai copilăriei.

În perioada de copil mare se face cunoscută clinic **glicogenoza tip IX,** determinată de deficitul în *fosfo-hexo-izomerază*, ce afectează în principal ţesutul muscular, iar la vîrsta adultă, de obicei, **glicogenoza tip VII,** caracterizată de deficienţa în *fosfo-fructochinază*, care afectează în principal ţesutul muscular.

Sînt descrise şi **tipul 0,** determinat de deficitul în *UDPG-glicogen-transferază*, sau unele variante a şi b ale tipului I, variantele a, b, c, d ale tipului III, sau a şi b ale tipului IX.

Concomitent cu afectarea ficatului sau a ţesutului muscular, unele dintre aceste glicogenoze se însoţesc şi de unele defecte exercitate şi asupra hematiilor şi leucocitelor, aşa cum se întîlnesc în mod constant în tipurile III, IV şi VII atît pentru eritrocite cît şi leucocite, sau numai pentru leucocite în tipurile VI şi IX.

În raport cu originea lor, exceptînd tipul IX a, toate glicogenozele sînt considerate ca boli genetice autozomale recesive, tipul IX-a prezentînd un mod de transmitere cu predominenţă legată de sex.

Identificarea tipurilor de glicogenoze impune determinări enzimatice din fragmente biopsice, confirmarea diagnosticului lor pe această cale implicînd laboratoare cu dotare şi tehnici costisitoare, neintrate încă în activitatea de rutină.

Prin unele probe funcţionale enzimatice însă se pot efectua unele determinări orien-

Scanned with OKEN Scanner

tative care să vină totuşi în sprijinul acestui diagnostic.

Este vorba pe de o parte de proba la glucagon şi adrenalină, faţă de care dacă nu se produce un răspuns hiperglicemiant se poate bănui prezenţa unei glicogenoze de tipul I, III sau VI, iar pe de altă parte de proba la galactoză şi fructoză, care în condiţiile tipului I, acestea nu se remarcă printr-o creştere a glucozemiei adevărate, sau din contră, în tipurile III şi VI să producă un răspuns hiperglicemiant.

Din punct de vedere clinic, glicogenozele pot fi împărţite în forme ce afectează în mod primar ficatul, din care fac parte tipurile 0; I, I a; III a, b, c, d; IV; IX a şi respectiv ţesutul muscular prin tipurile II a, b; V; VII; VIII; X.

Glicogenoza tipul I. Este cunoscută şi sub denumirea de *boala Van Gierke*, sau de glicogenoza hepato-renală, determinată de deficitul hepatic, intestinal şi renal în *glucozo-6-fosfatază*.

Considerată a o boală genetică recesivă autozomală, anomalia afectează în egală măsură atît băieţii cît şi fetiţele, formele heterozigote caracterizîndu-se printr-un deficit parţial enzimatic.

Incidenţa ei este estimată în Elveţia de 1 caz la 400 000 de naşteri, fiind apreciată ca cea mai frecventă glicogenoză hepatică, cu o pondere de pînă la 1/4 din totalitatea lor.

Deficitul enzimatic împiedecînd transformarea glucozo-6-fosfatului în glucoză, antrenează pe de o parte oprirea formării glucozei din glicogenul de rezervă şi a neoglucogenezei din fructoză, alanină, lactaţi sau glicerol, iar pe de altă parte acumularea glicogenului în celulele organelor respective, faţă de care în parte se fac vinovate şi secreţiile de hormoni glucocorticoizi.

În aceste condiţii, modificările biologice întîlnite se transpun clinic prin manifestările unei hipoglicemii şi a tezaurizării glicogenului la nivel hepatic şi renal.

Afecţiunea recunoaşte un debut clinic din primele zile şi săptămîni de viaţă, rareori mai tîrziu, prin convulsii şi manifestările respiratorii de tipul unei polipnei acidotice consecutivă acidozei lactice, sau alte simptome caracteristice hipoglicemiei, cărora li se alătură manifestările caracteristice ale tezaurizării glicogenului, constînd din hepatomegalie progresivă, fermă şi nedureroasă, modificări trofice cutanate remarcate prin subţirimea tegumentelor şi proieminenţa venulelor, întîrzierea creşterii staturo-ponderale şi acumularea unei adipozităţi în mod particular pe trunchi şi faţă. Totodată aceşti copii sînt predispuşi la infecţii şi sîngerări repetate.

Evoluţia bolii, în perioada de sugar şi apoi în cea preşcolară, îşi conturează în mod pregnant simptomatologia descrisă, pentru ca ficatul să devină enorm şi să ocupe aproape întregul abdomen.

Totodată apar foarte numeroase dificultăţi legate de alimentaţia şi îngrijirea copilului, datorită gravelor tulburări metabolice şi fiziopatologice însoţitoare, remarcîndu-se în mod deosebit şi de o mare severitate hipoglicemia cu consecinţele sale metabolice exprimate de acidoza lactică şi piruvică şi cetoză, hiperlipemia cu hipercolesterolemie şi creşterea acizilor graşi liberi, precum şi hiperuricemia constantă.

Mai tîrziu, în perioada şcolară, aceste tulburări sînt mai atenuate datorită unei mai bune capacităţi de compensare a hipoglicemiei.

Sînt de asemenea întîlnite foarte frecvent infecţiile de căi respiratorii, precum şi o trombopenie manifestată prin epistaxis şi echimoze. Deficitul staturo-ponderal devine foarte evident, însoţindu-se de o osteoporoză şi crize de gută.

Investigaţiile biologice şi explorările funcţionale vor pune în evidenţă hipoglicemia precum şi celelalte modificări metabolice amintite.

Proba la glucagon neantrenînd o creştere a glicemiei, va determina în schimb o creştere semnificativă a lactacidemiei. Răspunsuri asemănătoare vor rezulta şi la proba cu galactoză sau fructoză, precum şi la proba cu glicerol, dar acidoza provocată va fi mai puţin marcată sau poate chiar lipsi.

Examenul histologic al punctatului biopsic hepatic este cel care va veni în sprijinul diagnosticului prin punerea în evidenţă a unor celule hepatice destinse, numite „celule vegetale" PAS pozitive, precum şi a leziunilor

Scanned with OKEN Scanner

caracteristice unei steatoze, alături de tezaurizarea excesivă de glicogen cu structură normală, de peste 10% din greutatea ficatului, precum și de lipide, o încărcare însemnată lipidică și cu glicogen întîlnindu-se și la nivelul tubilor contorți, rinichii fiind obișnuit măriți de volum. În același timp puncția biopsică musculară este normală.

Cercetările enzimatice pun în evidență la nivel hepatic absența glucozo-6-fosfatazei, deficit ce poate fi întîlnit și la nivelul mucoasei intestinale și chiar al trombocitelor, explicîndu-se astfel accidentele hemoragice frecvent întîlnite în evoluția acestor boli.

Prognosticul bolii rămîne sever, moartea putînd surveni foarte devreme, în cursul primei copilării, sau mai tîrziu, întîlnindu-se cazuri care, depășind adolescența, au supraviețuit și după 40 de ani. În aceste forme atingerile renale și cele vasculare sînt foarte evidente.

Tratamentul vizează în primul rînd măsuri dietetice și apoi de combatere a tulburărilor metabolice și a infecțiilor supraadăugate.

Printr-o alimentație cu un aport caloric satisfăcător, mai bogată în glucoză și proteine și săracă în lipide și alte glucide, repartizată în prînzuri mai numeroase administrate și peste noapte, pentru a preîntîmpina crizele hipoglicemice, se poate realiza un regim echilibrat, fiind totodată necesară și corectarea acidozei cu ajutorul bicarbonatului de sodiu în doză zilnică de 1—4 g.

În cursul evoluției devine obligatorie și administrarea *4-hidroxipirazolopirimidinei*, pentru scăderea nivelelor serice ale ac. uric și de a combate astfel accidentele trofice gutoase.

Glicogenoza tipul II. Este cunoscută ca o glicogenoză generalizată, apărînd sub o formă precoce, sau *boala Gunther*, o formă tardivă, sau ca o formă predominent miocardică, respectiv tipul II a, denumită și *boala Pompe*.

Această glicogenoză este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă, caracterizîndu-se prin deficitul înăscut în *maltaza acidă*, sau *alfa-1-4-glucozidaza acidului lizozomal*.

Manifestările clinice ale acestui tip de glicogenoză se diferențiază cu fiecare dintre formele clinice amintite.

În boala Pompe, simptomatologia este dominată de semnele unei insuficiențe cardiace, determinată de către cardiomegalia, mai ales a inimii stîngi, consecutivă tezaurizărilor glicogenice predominente de la nivelul miocardului, al cărei debut se face cunoscut din primele luni de viață.

Concomitent mai pot fi puse în evidență participarea însemnată și a țesutului muscular, manifestată prin hipertrofia sa, în contrast cu hipotonia generalizată și reducerea însemnată a activității musculare, precum și o hepatomegalie evidentă, alături de o macroglosie întîlnită în multe din cazuri.

Acești copii sînt apatici, au un țipăt slab, fac frecvente afecțiuni respiratorii și prezintă o întîrziere însemnată a dezvoltării lor ponderale.

Examenele radiologice și E.K.G. pun în evidență cardiomegalia și modificările caracteristice ale insuficienței cardiace, precizarea etiologică a anomaliei realizîndu-se cu ajutorul examenelor histologice ale recoltelor biopsice musculare, de preferat de la nivelul mușchiului deltoid.

Evoluția bolii este nefavorabilă și rapid fatală, de cele mai multe ori încă din perioada de sugar, tratamentul acestei glicogenoze limitîndu-se numai la medicația tonicardiacă majoră.

Boala Gunther se evidențiază clinic tot din perioada de sugar, fiind vorba de asemenea de o eredopatie autozomală recesivă și cu același deficit enzimatic, cu caracter generalizat la nivelul tuturor țesuturilor din organism și chiar al leucocitelor.

Din punct de vedere clinic, pe primul plan se situează manifestările din partea țesutului muscular și apoi cele cardiace, fără ca să se înregistreze o cardiomegalie, fiind prezente totodată hepatomegalia și macroglosia.

Ca și în boala Pompe, evoluția acestei forme este de asemenea rapid fatală.

Formele tardive, instalîndu-se după perioada de sugar și chiar mai tîrziu, sînt

Scanned with OKEN Scanner

dominate de manifestările unei miopatii progresive dar lente, în cursul căreia se poate instala o cardiopatie obstructivă.

În fiecare dintre aceste forme supraîncărcarea glicogenică poate fi pus în evidenţă, pe frotiul de ţesut hepatic sau muscular din recoltatul biopsic, glicogenul, alături de o supraîncărcare în mucopolizaharide, apărînd sub forma unor granulaţii ce disociază celulele hepatice şi fibrele musculare. Totodată examenele histochimice pot pune în evidenţă deficitele enzimatice caracteristice, a căror intensitate poate varia de la un ţesut la altul, anomalia interesînd toate ţesuturile.

Glicogenoza tip III. Mai este denumită *boala Cori*, sau *boala Forbes*, *dextrinoza limitată*, sau *glicogenoza hepato-musculară*, în care deficitul înăscut interesează *amilo-1-6-glucozidoza* şi *oligo-1-4-glucan-transferaza*.

Face parte din grupul glicogenozelor în care degradarea glicogenului se referă la tulburarea activităţii transferazice şi/sau hidrolitice hepatice sau/şi musculare, degradările respective limitîndu-se la nivelul dextrinozelor.

Şi această glicogenoză este o eredopatie cu mod de transmitere autozomal recesiv.

Din punct de vedere clinic şi metabolic, această glicogenoză se apropie foarte mult de tipul I Van Gierke prin hipoglicemia pe care o determină precum şi prin tezaurizarea glicogenului la nivel hepatic, fiind totuşi mai puţin severă decît acest tip.

Astfel, primele manifestări clinice apar mai tîrziu decît în boala Van Gierke, de obicei în primii ani de viaţă, recunoscîndu-le sub forma unor accidente hipoglicemice nu atît de intense.

Mai puţin accentuate sînt şi celelalte tulburări metabolice, înregistrîndu-se de cele mai multe ori o acido-cetoză moderată.

Hepatosplenomegalia poate fi surprinsă încă din primele luni de viaţă, dar evoluţia ei progresivă este lentă, ca de altfel şi atingerile musculare sau întîrzierea dezvoltării somatice.

Se descrie şi o varietate, tipul III c, în care lipseşte hepatomegalia, leziunile întîlnite afectînd numai ţesutul muscular, care se manifestă clinic printr-o hipotonie musculară şi un deficit eventual al activităţii musculare.

Prognosticul acestui tip de glicogenoză este mai bun decît al bolii Van Gierke, cu toate că riscul unor complicaţii infecţioase severe respiratorii este tot atît de crescut.

Diagnosticul anomaliei se conturează pe baza datelor anamnestice, a manifestărilor sale clinice şi a tulburărilor metabolice amintite, precizîndu-se cu ajutorul examenelor histochimice prin care pot fi puse în evidenţă încărcarea în glicogen şi deficitele enzimatice din punctatul biopsic hepatic sau muscular, structura glicogenului fiind anormală.

O supraîncărcare glicogenică cu structură anormală, limitată la dextrină, poate fi pusă în evidenţă şi la nivelul eritrocitelor.

Tratamentul acestei glicogenoze este asemănător bolii Van Gierke, urmărindu-se aceleaşi obiective, de prevenire a crizelor hipoglicemice, de împiedicare a depunerilor glicogenice hepato-musculare şi de combatere energică a infecţiilor supraadăugate, apelîndu-se în principal la un regim dietetic cu prînzuri repetate la intervale mai mici de timp, cu asigurarea şi peste noapte a unor mese.

Glicogenoza tip IV. Este glicogenoza denumită şi cirogenă, *boala Andersen*, sau *amilopectinoza*, fiind determinată de deficitul enzimatic în *amilo-1-6-transglucozidază*, care se face vinovat de nedegradarea glicogenului şi depozitarea lui în numeroase organe.

Este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă foarte rară, înregistrîndu-se şi cazuri heterozigote purtătoare.

Debutul bolii este timpuriu, din primii ani de viaţă, prezentînd o evoluţie severă prin întîrzierea staturo-ponderală şi alterările hepatice grave pe care le determină, moartea de obicei survenind devreme prin ciroză hepatică cu hipertensiune portală.

Glicogenoza tipul V. Mai este denumită şi *boala Mac Ardle-Schmid-Pearson*, al cărei defect enzimatic este exprimat de absenţa totală a *fosforilazei* musculaturii striate, cea hepatică situîndu-se cu valori în limite normale.

Scanned with OKEN Scanner

Este o eredopatie autozomală recesivă care afectează mai frecvent sexul bărbătesc, manifestîndu-se cel mai ades în adolescență.

Primele manifestări pot surveni și în primii ani de viață, simptomul de debut fiind hipotonia musculară, însoțită de crampe dureroase musculare în timpul exercițiilor fizice, precum și de mioglobinurii tranzitorii.

Starea de oboseală, astenia, durerile intense musculare, localizate pe diverse grupe individuale musculare, lipsa creșterii lactacidemiei în sîngele venos după eforturi musculare, absența *fosforilazei a și b* la examenul biopsic muscular sînt tot atîtea argumente pentru diagnosticul acestei anomalii.

Asemănătoare acestui tip sînt și **tipul X** al cărui debut clinic se recunoaște foarte devreme în perioada de sugar, care se datorează deficitului în *fosforilazkinaza musculară*, precum și **tipul VII** recent descoperit la populația japoneză, determinat de deficitul în *fosfofructokinază*, sau **tipul VIII**, sau *boala Hug*, în care anomalia se răsfrînge asupra *inhibitorilor fosfo-hexo-sizomerazei*.

Glicogenoza tipul VI. Se pare a fi printre cele mai frecvente glicogenoze, fiind denumită și *boala Hers*.

Se caracterizează ca o eredopatie recesivă autozomală în care se înregistrează un deficit marcat al *fosforilazei hepatice*, vinovat de tulburările metabolice ce însoțesc această afecțiune.

Din punct de vedere clinic se aseamănă foarte mult cu boala Van Gierke și glicogenoza de tip III, manifestările clinice și cele fiziopatologice nefiind atît de intense. Astfel, tabloul clinic se însoțește de o hepatomegalie și întîrziere însemnată în creșterea și dezvoltarea copilului, cu debut din primii ani de viață și evoluție uneori spre o ciroză hepatică.

Glicemia, lipidemia și lactacidemia pot fi întîlnite în limite normale sau moderat modificate, hiperuricemia fiind mai ades întîlnită.

Pe lîngă scăderea marcată a activității fosforilazei hepatice, în această anomalie se întîlnește și un deficit asemănător al acestei enzime leucocitare, activitatea ei păstrîndu-se normală însă la nivelul țesutului muscular.

Tratamentul acestui deficit impune un regim dietetic bogat în proteine, evoluția bolii fiind în general bună.

ALTE ANOMALII ALE METABOLISMULUI GLUCIDELOR

Din rîndul acestor afecțiuni vor fi prezentate în continuare unele tulburări ale metabolismului galactozei și fructozei, precum și pentozuria esențială.

Anomaliile legate de tulburarea metabolismului galactozei recunosc la originea lor deficitul unora dintre enzimele ce intervin în catabolismul ei și anume deficitul în *galactokinază*, manifestîndu-se ca o entitate bine individualizată, precum și cel în *galactozo-1-fosfo-uridil-transferaza*, alături de cel al coenzimei NAD, respectiv *uridin-difosfo-galactozo-epimeraza*, vinovate de determinarea galactozemiei.

Galactokinaza, prezentă în mod predominant la nivelul ficatului și eritrocitelor și într-o mai mică măsură în celulele fibroblaste ale tegumentelor, intervine cu rol catalitic în fosforilarea galactozei în galactozo-1-fosfat, pe cînd *galacto-transferaza*, prezentă în aproape toate celulele, realizează, alături de coenzima NAD, controlul conversiunii galactozo-1-fosfatului în glucozo-1-fosfat.

Anomaliile metabolismului fructozei sînt de asemenea subordonate unor deficite enzimatice privind diferitele sale etape de metabolizare, recunoscîndu-le sub forma unor entități cum sînt fructozuria esențială consecutivă deficitului în *fructokinază*, intoleranța la fructoză determinată de deficitul în *fructozo-1-fosfat-aldolaza* și deficitul în *fructozo-1-6-difosfatază*, o anomalie extrem de rar întîlnită.

Deficitul în galactokinază. Este cunoscut ca o eredopatie autozomală recesivă foarte rară, excepțională, afectînd cu predilecție fetele. Se descriu și unele forme tranzitorii cu deficit parțial, întîlnite în cursul perioadei neo-natale.

Primele manifestări pot să apară imediat după naștere, sau în săptămînile și lunile următoare, constînd din creșterea moderată

Scanned with OKEN Scanner

dar progresivă a ficatului şi unele leziuni oculare, care în timp conduc la instalarea unei cataracte bilaterale, manifestarea majoră de fapt a acestei anomalii, alături de modificările biologice caracteristice, reprezentate de galactozemia şi galactozuria constant întîlnite şi la nivele foarte crescute după prînzuri bogate în lapte.

Manifestările acestei anomalii sînt într-o oarecare măsură asemănătoare galactozemiei, dar mult mai atenuate, evoluţia ei în afara unui tratament dietetic fiind mai lentă şi lipsită de leziuni hepatice sau tulburări ale dezvoltării psihice. Aceste forme evoluate şi netratate precoce vor prezenta totuşi o cataractă sau alte leziuni oculare definitive.

Precizarea diagnosticului şi diferenţierea anomaliei de galactozemia prin deficitul în *galactotransferază* se realizează pe de o parte prin punerea în evidenţă a galactozei foarte crescute în urină şi sînge şi a eliminării marcate de galactitol, după probele de încărcare cu galactoză, iar pe de altă parte prin cercetarea efectului galactokinazei eritrocitare asupra galactozei, dozîndu-se galactozo-1-fosfatul format după incubarea lor.

Tratamentul acestei anomalii este strict dietetic, asemănător galactozemiei, constînd din suprimarea lactozei şi galactozei din alimentaţia copilului.

Galactozemia. Această anomalie mult mai frecventă şi cu mult mai severă, cu debut clinic din primele zile de viaţă, constituindu-se ca o mare urgenţă ce trebuie depistată cît mai precoce pentru a putea fi prevenite consecinţele grave ale acumulărilor în toate ţesuturile a galactozo-1-fosfatului, a fost prezentată în primul volum la pagina 95, în cadrul capitolului patologia nou-născutului.

Fructozuria esenţială. Ca şi celelalte anomalii amintite şi această afecţiune este o eredopatie autozomală recesivă, întîlnită cu o frecvenţă estimată într-un raport de 1 caz la 100 000 de nou-născuţi, fiind determinată de deficitul în *fructokinază.*

Prin lipsa acestei enzime fructoza nemaifiind convertită în fructozo-1-fosfat, este astfel întrerupt metabolismul ei, permiţîndu-se în aceste condiţii acumularea ei în sînge pentru a fi apoi eliminată prin urină în cantităţi mari, odată cu includerea în alimentaţie a zahărului sau a alimentelor cu conţinut în fructoză.

Anomalia este lipsită de o simptomatologie manifestă, descoperirea ei impunînd cercetarea sistematică a fructozei în urină şi sînge, precum şi punerea în evidenţă a deficitului enzimatic dintr-un fragment biopsic hepatic.

Tratamentul ei impune suprimarea din alimentaţie a fructozei.

Intoleranţa la fructoză. Denumită şi fructozemie, această afecţiune este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă rară, determinată de deficitul în *fructozo-1-fosfat-aldolaza,* enzimă formată din mai multe molecule de aldolaze active, A, B şi C, aldolaza B fiind întîlnită ca atare la nivelul ficatului, coexistînd la nivelul intestinului şi rinichilor cu aldolaza A, iar aldolaza C fiind prezentă la nivelul sistemului nervos central. Rolul ei constă din transformarea fructozei-1-fosfat şi a fructozei-1-6-difosfat în produşii intermediari ce vor intra apoi după alte transformări în ciclul Krebs.

Deficitul în această enzimă va angaja, odată cu introducerea în alimentaţie a zahărului şi fructozei, dificultăţi mari în metabolizarea lor, cu acumularea mai ales la nivelul ficatului a fructozo-1-fosfatului şi apariţia manifestărilor sale toxice.

Primele manifestări sînt de aşteptat după includerea în alimentaţie a acestor glucide, constînd din anorexie şi vărsături rebele, motiv pentru care afecţiunea este denumită intoleranţă la fructoză.

De la debut, la sugarii alimentaţi artificial se pot anunţa şi unele crize hipoglicemice severe, însoţite uneori şi de manifestările unui sindrom hemoragipar datorat scăderii importante a unora dintre factorii coagulării sintetizaţi la nivelul ficatului.

Hepatomegalia progresivă, asociată uneori cu icter şi splenomegalie, întîrzierea dezvoltării staturo-ponderale, ca şi evoluţia spre o ciroză şi moarte sînt manifestările obişnuit întîlnite în formele netratate ale sugarului.

La copilul mai mare aceste manifestări constau din aversiunea acestuia faţă de zahăr şi fructe şi apariţia după ingerarea

Scanned with OKEN Scanner

lor a crizelor hipoglicemice, însoţite constant de unele tulburări digestive cum ar fi vărsăturile, durerile abdominale şi scaunele diareice.

Diagnosticul anomaliei se precizează în cursul episoadelor acute prin punerea în evidenţă a hipoglicemiei, fructozemiei şi a unei hipofosfatemii, precum şi a fructozuriei şi a unei aminoacidurii, tulburări biologice întîlnite constant, precum şi a deficitului permanent al activităţii enzimatice din probele biopsice hepatice, între crize fiind patologică şi proba toleranţei la fructoză.

Tratamentul acestei afecţiuni constă din suprimarea din alimentaţia copilului cît mai devreme a zahărului şi alimentelor cu conţinut în fructoză, crizele acute hipoglicemice corectîndu-se prin administrarea serului glucozat intravenos.

Pentozuria esenţială. Este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă, întîlnită în mod particular la populaţia evreiască din Europa Centrală, în rîndul căreia frecvenţa ei este estimată de către C. Courpotin de 1—4‰, caracterizîndu-se prin eliminarea urinară constantă şi excesivă a L-xilulozei, datorită deficitului enzimei specifice transformării L-xilulozei în xilitol, respectiv *NADP-xilitol dehidrogenaza.*

Manifestările clinice ale acestei afecţiuni adeseori pot să lipsească, mai ales în formele heterozigote, anomalia făcîndu-se cunoscută numai prin modificările biologice caracteristice, sau uneori în cursul unor infecţii intercurente, de obicei în perioada preşcolară sau de şcolar, prin simptomatologia unor crize hipoglicemice. De altfel şi evoluţia bolii este în general benignă, cu excepţia eventualelor crize hipoglicemice.

Diagnosticul anomaliei se precizează odată cu punerea în evidenţă în urină cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie a L-xilulozei, precum şi a deficitului enzimatic la nivelul eritrocitelor.

Tratamentul acestei afecţiuni vizează unele măsuri adresate numai combaterii crizelor hipoglicemice posibile.

Anomaliile metabolismului lipidelor

Fac parte din această categorie un număr însemnat de afecţiuni datorate unor anomalii foarte variate, survenite în metabolismul diferitelor lipide din organism.

Marea lor diversitate, în contrast cu frecvenţa lor relativă, este condiţionată pe de o parte de varietatea structurilor biochimice ale acestor lipide şi numeroasele etape ale proceselor lor metabolice pe care le parcurg, iar pe de altă parte de diferitele defecte enzimatice posibile, de cele mai multe ori înnăscute, vinovate de anomaliile pe care le pot determina împiedecînd desfăşurarea normală a transformărilor ce trebuie să le urmeze lipidele interesate.

Un loc important în cadrul acestei patologii îl deţin anomaliile metabolice ale lipidelor plasmatice, respectiv lipoproteinele şi fracţiunile lor, ştiut fiind că numai sub această formă lipidele sînt solubile în apă şi pot fi astfel întîlnite în circulaţie.

La rîndul lor, tulburările metabolice ale lipoproteinelor sînt expresia unor anomalii ce pot angaja fie producerea în exces, fie deficitul lor sau al unora dintre fracţiunile lor, prima grupă fiind reprezentată de un număr însemnat de afecţiuni din rîndul cărora fac parte hiperlipoproteinemiile familiale de diferite tipuri, alături de formele secundare, pe cînd din cea de a doua grupă pot fi citate absenţa congenitală în alfa şi beta-lipoproteine, lipodistrofia progresivă, anomaliile metabolice ale acizilor graşi cu lanţ scurt, paniculita febrilă sau sindromul Weber-Christian, deficitul în *lecitin-colesterol-aciltransferază*, boala Refsum sau eredopatia atactică polineuritiformă etc.

O altă categorie de anomalii, tot atît de însemnate, o formează lipidozele, caracterizate în principal de supraîncărcarea sistemului nervos sau/şi a altor organe cu diferite substanţe lipidice rezultate din vicierea metabolismului lor, din rîndul cărora mai cunoscute sînt: boala Gaucher, boala Niemann-Pick, boala Tay-Sachs, gangliozidoza generalizată, boala Fabri, leucodistrofia metacromatică, boala Krabbe sau leucodistrofia globoidă etc.

Scanned with OKEN Scanner

În general, aceste lipidoze sînt determinate de unele defecte enzimatice înăscute. Unele din ele ar putea avea totuși și o origine secundară, dar necunoscută încă. Astfel, spre exemplu, pe frotiuri de măduvă și chiar la nivelul splinei, celulele de tip Gaucher, denumite și histiocite albastre, pot fi întîlnite uneori, într-o prezență destul de numeroasă, în cursul unor leucemii granulocitare cronice, sau în rare cazuri de talasemii, purpure trombocitopenice și siclemie, în mielomul multiplu, sarcoidoză, granulomatoza cronică, avitaminoza E, sau după tratamente de durată cu medicamente anti-hipertensive.

O parte dintre aceste anomalii mai pot fi încadrate și ca anomalii cantitative, fie prin deficite cum sînt lipoatrofiile generalizate sau parțiale, fie prin exces al țesutului adipos, din rîndul cărora pot fi menționate supraîncărcarea în trigliceride, sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl, sindromul Prader-Labhardt-Willi, lipoamele, parte din ele amintite în capitolele anterioare.

ANOMALIILE LIPIDELOR PLASMATICE

Din rîndul lipidelor plasmatice fac parte : *acizii grași liberi*, transportați pe un suport de albumină ; *chilomicronii*, structuri importante elaborate de către mucoasa intestinală cu un conținut sărac proteic, întîlnite în condiții normale numai în timpul absorbției grăsimilor alimentare ; precum și *lipoproteinele* sintetizate de către ficat, reprezentate de fosfolipide, trigliceride și colesterolul liber și esterificat, asociate polipeptidelor A și B, care le solubilizează în ansamblu în *prebeta* și *beta*-lipoproteine și respectiv *alfa*-lipoproteine.

De fapt toate lipidele plasmatice sînt preluate în circulație pe un suport proteic sau în asociere cu unele polipeptide, de unde datorită acestor combinații sînt denumite și lipoproteine. Din această cauză aceste protide sînt numite și apoproteine, sintetizate cu predominență de ribozomii de la nivelul ficatului și intestinului, distingîndu-se ca structuri diferite apoproteina A, cu subgrupele A_1 și A_2 și apoproteinele B, C, D și E.

În condiții normale și la copiii bine nutriți, lipidele plasmatice sînt predominate de către fosfolipide, dintre care lecitina este prezentă pînă la 70%, iar sfingomielina într-o proporție de 20%, restul fosfolipidelor fiind reprezentat de fosfatidil-etanolamine și serine, lizolecitină, sau inozitol-fosfatide.

Colesterolul plasmatic, în cea mai mare măsură, este esterificat cu acizi grași nesaturați, îndeosebi cu acidul linoleic și apoi cu acid oleic, pe cînd trigliceridele includ și unele cantități mici de mono și digliceride.

Acizii grași liberi se găsesc în cantitate mică, dar importanța lor în procesele metabolice este de o deosebită semnificație, fiind folosiți ca furnizori principali de energie sau de depozit la nivelul adipocitelor, alături de trigliceride. Din această cauză ei au un *turn-over* de cîteva secunde sau minute, utilizarea și depozitarea lor fiind sub dependența insulinei și glucozei, sistemului nervos simpatic, glucagonului, catecolaminelor, hormonilor hipofizari anteriori sau ai altor glande endocrine, sub acțiunea mediatoare a adenilciclazei și a AMP 3′-5′-ciclic.

Păstrarea în limite normale a echilibrului lipoproteinelor plasmatice este subordonată numeroșilor factori ce intervin în condițiile unei nutriții și activități digestive normale, în procesele complexe ale metabolismului lor de la nivelul intestinului, unde are loc absorbția lipidică, la cel al ficatului și plasmei unde se petrec sintezele, restructurările și respectiv asocierile lipoproteice, sau al mușchilor, al celorlaltor viscere și țesuturi, unde sînt utilizate, pînă la nivelul țesutului adipos, locul lor de depozit necesar acoperirii nevoilor energetice dintre prînzuri sau în condițiile unor suprasolicitări metabolice.

Diferitele stări patologice răsfrînte astfel asupra proceselor lor metabolice îmbracă aspecte caracteristice fiecăreia dintre aceste lipoproteine, recunoscîndu-le sub forma unor entități ale căror manifestări pot fi expresia excesului sau absenței uneia dintre ele.

Scanned with OKEN Scanner

În sprijinul identificării lor un aport important îl aduc examenele biochimice realizate cu ajutorul electroforezei și al ultracentrifugării.

Prin examenul electroforetic se pot diferenția *alfa*, *prebeta* și *beta*-lipoproteinele, iar prin ultracentrifugare, în raport cu indicele lor de flotație, exprimat în unități S_f *(Svedberg)*, lipoproteinele cu densitate mare *(H.D.L.)*, mică *(L.D.L.)* și foarte mică *(V.L.D.L.)*, respectiv fracțiunile *alfa*, *pre* și *beta*, precum și chilomicronii, aceștia din urmă fiind întîlniți în condiții normale numai în timpul absorbției grăsimilor alimentare.

Valorile normale, exprimate în mg %, ale lipidelor plasmatice la copil, înregistrează următoarele limite: *lipide totale* 550—750; *colesterolul liber* 50—80 și cel *esterificat* 100—160, mult mai scăzute la nou-născut și sugar; *fosfolipidele totale* 150—250, de asemenea foarte scăzute, la jumătate la nou-născut și în jur de 130—150 la sugar; *trigliceridele* 25—150; *acizii grași liberi* 3—7 mEq; *cerebrozidele* 3,5—5,7; *vitamina A* 0,02—0,07; *vitamina E* 0,6—1,2.

În continuare vor fi descrise cele mai importante dintre anomaliile lipoproteinelor plasmatice, fie că ele sînt în exces, fie că la origine recunosc deficitul unora dintre fracțiunile lor.

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

Se înțeleg prin hiperlipoproteinemii acele stări patologice în cursul cărora se produce o creștere peste limitele normale a uneia sau mai multora din fracțiunile lipidice circulante, respectiv fosfolipidele, colesterolul și trigliceridele, consecutivă unor anomalii înăscute de cauză ereditară, sau secundare altor stări patologice.

Formele secundare se întîlnesc în cursul unor afecțiuni cum ar fi insuficiența tiroidiană, unele tubulopatii și hipercalcemii idiopatice, al căror ser imediat după recoltare este clar, sau unele glicogenoze, sindromul nefrotic și diabetul cetozic în pusee, în cadrul cărora serul imediat recoltat este opalescent.

Hiperlipoproteinemiile ereditare. Sînt afecțiuni cu o expresie clinică întîlnită rar în cursul copilăriei.

Semnificația lor deosebită decurge din faptul că o parte însemnată dintre ele se pot constitui drept factor hotărîtor în determinarea unei ateromatoze de mai tîrziu, implicînd astfel necesitatea depistării lor precoce, din cursul copilăriei, pentru a putea beneficia de un tratament dietetic cu caracter profilactic încă din această perioadă.

Clasificarea actuală a hiperlipoproteinemiilor cu o valoare practică însemnată este cea a lui Fredrickson, care, utilizînd criteriile electroforetice, le împarte în 5 tipuri, a căror descriere va fi prezentată în continuare.

Primul tip, denumit și *hiperlipidemia esențială ereditară lipido-dependentă, hipergliceridemia majoră exogenă, hiperchilomicronemia exogenă dependentă la grăsimi exogene,* sau *boala Bürger-Grütz,* după numele celor ce au descris-o încă din 1932, este o eredopatie rară cu mod de transmitere autozomal recesiv.

Formele homozigote se pot face cunoscute clinic încă din cursul copilăriei, pe cînd în cele heterozigote pot fi prezente numai modificările biologice patologice în condițiile unui aport lipid crescut.

Anomalia s-ar datora unui deficit enzimatic în *protein-lipaza* plasmatică, vinovat de neepurarea chilomicronilor din ser, sau a activatorului specific al acestei enzime, apolipoproteina C_{II}.

Acest tip de hiperlipoproteinemie poate să apară în mod și secundar în cursul diabetului zaharat, sindromului nefrotic sau al lupusului eritematos diseminat.

Modificările biologice pun în evidență o creștere marcată dar instabilă a lipidemiei, uneori de 3 pînă la 6 ori mai mare față de normal, aspectul serului proaspăt recoltat și pe nemîncate fiind lactescent.

Valorile colesterolului sînt puțin crescute, examenele electroforetice ale lipoproteinelor evidențiind în probele recoltate pe nemîncate o hipertrigliceridemie purtată numai pe seama chilomicronilor lipsiți de mobilitate, *alfa* și *beta*-lipoproteinele fiind scăzute, iar raportul dintre trigliceride și colesterolul total mai mare de 2,5.

Scanned with OKEN Scanner

Această anomalie este lipido-dependentă, hiperchilomicronemia corijîndu-se în cîteva zile prin reducerea lipidelor alimentare, aspect de o deosebită valoare pentru diagnosticul şi tratamentul corectiv al deficitului enzimatic.

Pentru precizarea deficitului enzimatic se poate recurge şi la dozarea activităţii *lipoprotein-lipazei* cu ajutorul probei de răspuns la heparină.

Din punct de vedere clinic, formele homozigote pot fi recunoscute printr-o triadă simptomatică al cărei debut se situează în cele mai multe din cazuri în perioada de şcolar, dar care poate fi prezentă şi în primele luni de viaţă.

Simptomele respective constau din : *dureri abdominale*, sub formă de crize impresionante, apărute mai ales după prînzuri bogate în lipide, însoţite de *vărsături, febră, somnolenţă* şi uneori *stare de colaps ; pusee fugace de mici xantoame diseminate*, întîlnite cu predilecţie pe suprafeţele de extensie ; *hepatosplenomegalie variabilă şi precoce.*

Concomitent pot fi puse în evidenţă la examenul fundului de ochi şi unele modificări importante ale vaselor retiniene, după cum serul acestor copii este lactescent.

Complicaţiile de temut sînt cele din partea sistemului osos prin infiltratele de celule spumoase, a pancreasului, sub forma unor pancreatite acute sau subacute şi cronice, cu evoluţie în pusee acute, sau cele de ordin hematologic.

Tratamentul acestei afecţiuni este strict dietetic, asigurîndu-se o raţie calorică normală în perioada de creştere a copilului. El constă din restricţia aportului lipidic, sub 0,5 g/kg corp greutate şi pe zi, şi sub 10—15 g în total pe zi, fără a fi compensată prin aport suplimentar glucidic. Se va avea în vedere totuşi completarea necesarului în vitamine liposolubile. Pentru completarea raţiei calorice, din care lipidele nu vor depăşi 20%, se pot administra unii acizi graşi cu lanţ mijlociu, care nu necesită transferul lor prin intermediul chilomicronilor.

Tipul II este reprezentat de hiperlipidemia denumită şi *hipercolesterolemia familială esenţială*, sau *xantomatoza tendinoasă hipercolesterolemică familială*, o eredopatie autozomală dominantă foarte rară, cu penetrabilitate variabilă şi forme heterozigote ce se manifestă la vîrsta adultă, sau forme homozigote, cu tablou clinic aparent din copilărie.

Patogenia bolii este puţin cunoscută.

Manifestările clinice sînt variabile. Formele grave sînt cele mai rare, debutul lor remarcîndu-se din primii ani de viaţă prin xantoamele tendinoase şi cutanate, plane sau tuberoase, apărute pe partea de extensie a membrelor, sau intratendinoasă a degetelor, a tendonului rotulian şi a celui al lui Achile şi xantoamele aponevrotice sau subperiostale, ce se pot însoţi şi de leziuni ale corneii şi xantelazmei.

În aceste forme serul proaspăt recoltat este clar, colesterolemia, depăşind cu mult valorile normale, de cîteva ori, poate ajunge pînă la 600—1 000 mg %.

Electroforeza pe hîrtie în tampon albuminos pune în evidenţă beta-lipoproteinele sub forma unei benzi late şi intens colorate, iar ultracentrifugarea, prezenţa în cantităţi crescute a unor lipoproteine cu densitate mică şi mare.

Trigliceridele ca şi activitatea lipolitică a plasmei sînt normale.

Se poate întîlni şi o falsă creştere a titrului ASLO datorită hiperbetalipoproteinemiei.

Formele heterozigote, cele mai frecvente, sînt lipsite de manifestări clinice în cursul copilăriei. Cel mult pot fi sesizate unele modificări corneene şi prezenţa unor eventuale xantoame, modificările biologice putîndu-se evidenţia sub o formă mai atenuată.

În formele grave complicaţiile vasculare sînt precoce şi constau din alterările produse asupra vaselor mari şi coronarelor, de către ateromatoza pe care o determină. Asemenea accidente coronariene pot fi întîlnite şi în formele mai puţin severe, chiar din cursul copilăriei.

Tratamentul acestei afecţiuni este de asemenea dietetic, constînd în principal dintr-un regim sărac în grăsimi şi mai ales de origine animală, fiind totodată oprit din alimentaţie şi gălbenuşul de ou.

Raţia calorică va fi asigurată prin lipide numai în proporţie de pînă la 20%, admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrîndu-se de preferat grăsimile vegetale bogate în acizi graşi nesaturaţi.

În perioada de sugar laptele de vacă va fi înlocuit cu produse umanizate.

Mai pot fi folosite şi unele medicamente cu acţiune inhibitorie a absorbţiei grăsimilor colesterolice ca *sitosterolul* în doză de 6—8 g pe zi, *acidul nicotinic*, 2—4 g pe zi, *tiadenolul* în doză de 20 mg/kg corp şi în 24 de ore, în 4 prize pe zi, *clofibratul* ca derivat estrogenic, sau inhibitori ai secreţiei intestinale a colesterolului.

Se va avea în vedere datorită aportului sărac în lipide să se compenseze şi nevoile în vitamine liposolubile.

În formele foarte grave s-a recurs şi la intervenţii chirurgicale prin realizarea unei scurt-circuitări ileale, sau la plasmofereze repetate.

Tipul III este o hiperlipidemie mixtă, întîlnită cel mai ades la adult, fiind de asemenea considerată ca o eredopatie, al cărei mod de transmitere nu este încă precizat.

Se caracterizează biologic printr-o hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie destul de instabile, depistate adeseori întîmplător prin examenele biologice, serul proaspăt recoltat fiind cel mai ades opalescent.

Examenul electroforetic poate pune în evidenţă un bloc format din *prebeta* şi *beta* lipoproteine şi uneori o supraîncărcare cu chilomicroni, după cum ultracentrifugatul să evidenţieze fracţiunile cu densitate sub 1 006.

Manifestările clinice, în formele majore probabil homozigote, sînt reprezentate de către prezenţa unei xantomatoze tuberoase pure sau rareori eruptivă regresivă, fără localizări tendinoase şi apariţia uneori a durerilor abdominale în crize dar mai puţin intense.

Aceste forme se însoţesc adeseori de un prediabet sau diabet.

Formele heterozigote sînt lipsite de o simptomatologie clinică, ele prezentînd totuşi modificările biologice caracteristice.

Complicaţiile de temut sînt accidentele vasculare coronariene şi mai ales cerebrale, sau de tipul endarteritelor la nivelul membrelor inferioare.

Tratamentul constă din administrarea unui regim hipocaloric şi înlocuirea eventual a glucozei cu fructoză, iar a grăsimilor animale cu cele vegetale.

Tipul IV este *hiperlipoproteinemia* denumită şi *hiperbetalipoproteinemia familială, hipergliceridemia majoră endogenă, forma glucido-dependentă*, sau *forma endogenă familială esenţială* şi *boala Ahrens*.

Se pare a fi forma cea mai comună, estimată cu o incidenţă de 2—3% în rîndul populaţiei, interesînd aproape în exclusivitate populaţia adultă.

Este o hiperlipidemie cu ser opalescent, tulburarea lui uniformă menţinîndu-se şi ulterior prin conservare la +4°C.

Se pare a fi de asemenea o eredopatie cu mod de transmitere probabil autozomal dominant sau recesiv.

S-ar datora unui dezechilibru între sinteza ficatului prin convertirea în exces a unor acizi graşi liberi plasmatici în gliceride şi epurarea diminuată tisulară a acestor lipoproteine.

Manifestările clinice ale acestei anomalii sînt şterse şi au o evoluţie lentă, devenind de obicei aparente la vîrsta adultă. În cursul copilăriei pot fi întîlnite durerile abdominale, hepatosplenomegalia, unele erupţii xantomatoase şi o obezitate cu depuneri predominente pe trunchi, ceafă şi faţă.

Modificările biologice pot fi recunoscute încă din cursul copilăriei. Ele constau din: *aspectul lactescent* al serului proaspăt recoltat; *creşterea importantă a trigliceridelor*, cu valori de peste 4—8 g ‰, dar care scad după un regim sărac în glucide; *creşterea moderată a colesterolemiei*, raportul dintre trigliceride şi colesterol (TG/C) fiind mai mare de 2,5; *evidenţierea prin electroforeză* a *prebeta*-lipoproteinelor printr-o bandă lată, care sînt puse în evidenţă la valori crescute şi prin ultracentrifugare; activitatea în vitro a *lipoprotein-lipazei* plasmatice după heparină fiind normală.

Complicaţiile acestei anomalii, de temut, sînt de asemenea legate de ateromatoză şi accidentele aterosclerotice, precum şi de cele din partea pancreasului, existînd şi riscul tendinţei apariţiei unui prediabet sau diabet.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul dietetic este esenţial, recurgîndu-se la reducerea însemnată a aportului glucidic pînă la 4 g/kg corp şi în 24 de ore, acoperit numai prin glucide de tipul amidonului şi glucozei.

Tipul V este o hiperlipoproteinemie foarte rară, încă nedefinită clinic şi biologic, în care trigliceridele exogene şi cele endogene sînt crescute, iar electroforeza evidenţiază o bandă lată de *prebeta*-lipoproteine, celelalte componente biologice şi probe de explorare fiind normale.

Din punct de vedere clinic pot fi prezente inconstant unele semne variabile, constînd din dureri abdominale, hepatosplenomegalie, xantoame eruptive reversibile şi o obezitate.

Evoluţia bolii rareori conduce spre o ateroscleroză, tratamentul ei dietetic constînd din reducerea aportului global caloric.

În afara acestor afecţiuni, descrise în concordanţă cu clasificaţia lui Fredrickson, din care se desprind două grupe distincte de anomalii metabolice, o grupă fiind reprezentată de tipul II predominat de hipercolesterolemia foarte marcată şi grupa hipergliceridemiilor majore exogene, endogene şi exoendogene, formată din celelalte tipuri, din rîndul hiperlipoproteinemiilor mai fac parte şi hiperlipidemiile mixte idiopatice.

Hiperlipidemiile mixte idiopatice. Ca anomalii metabolice aceste hiperlipidemii se caracterizează prin creşterea marcată a lipoproteinelor, interesînd în măsură aproape egală atît trigliceridele cît şi colesterolul liber şi esterificat.

Şi aceste afecţiuni, foarte rar întîlnite, au un caracter familial şi recunosc o origine genetică cu mod de transmitere autozomal dominant.

Manifestările lor clinice se fac cunoscute foarte rareori în cursul copilăriei, debutul lor înregistrîndu-se obişnuit la vîrsta adultă.

Simptomele caracteristice ale acestei afecţiuni, posibil de a fi întîlnite şi la copil, constau din: *prezenţa unei xantomatoze* cu predominenţă la nivelul dosului mîinilor şi al pliurilor genunchilor şi coatelor; *apariţia unor tulburări dispeptice şi a somnolenţei*, mai ales după ingerarea unor cantităţi mari de lipide; precum şi din *instalarea unei obezităţi*, cu caracter progresiv dar lent.

De cele mai multe ori în cursul copilăriei această afecţiune poate fi descoperită numai pe baza investigaţiilor biologice, efectuate metodic în rîndul aceloraşi membri din familie, interesul depistării ei din această etapă izvorînd din necesitatea prevenirii complicaţiilor sale, foarte severe, de mai tîrziu.

La vîrsta adultă aceste riscuri, pe lîngă cel al ateromatozei, rezidă şi din cel al unor tulburări grave ale glicemiei, precum şi al uricemiei.

Modificările biologice pun în evidenţă aspectul opalescent al serului proaspăt recoltat, precum şi creşterea anormală a fracţiunilor lipidice, respectiv a triglicozidelor şi colesterolului liber şi esterificat.

În raport cu predominenţa lor precum şi a *prebeta* şi *beta*-lipoproteinelor, se descriu şi în cadrul acestor anomalii unele tipuri.

Tratamentul hiperlipidemiilor mixte este asemănător hipercolesterolemiei familiale, adresîndu-se aceloraşi măsuri dietetice şi de ordin medicamentos.

ANOMALIILE EREDITARE PRIN DEFICIT ÎN LIPOPROTEINE

Sînt cunoscute şi sub denumirea de *hipolipoproteinemii familiale*, în rîndul cărora se înscriu un număr variat de forme clinico-biologice bine individualizate, dar a căror incidenţă este totuşi rară, de aceea în continuare vor fi descrise numai o parte dintre ele.

Absenţa congenitală a beta-lipoproteinelor. Reprezintă de fapt acea anomalie sub care se manifestă defectul de elaborare a chilomicronilor.

Afecţiunea este foarte rară, întîlnită cu predominenţă la băieţi, fiind denumită şi *acantocitoza constituţională*, *a-beta-lipoproteinemia familială*, sau *boala Bassen-Korzweig*, după numele celor care au descris-o prima oară.

Este vorba de o eredopatie autozomală recesivă cu penetranţă variabilă pentru formele heterozigote, ce pot fi numai purtătoare de mutaţii genice, sau să se manifeste numai prin modificări patologice biologice.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere patogenic, anomalia se caracterizează prin tulburarea formării chilomicronilor, datorită defectului înăscut al sintezei apoproteinei B, incapabilă de a-şi exercita activitatea sa metabolică, de sinteză la nivel intestinal a *beta*-lipoproteinelor. Din această cauză, deşi hidroliza intestinală a lipidelor este bună, se înregistrează un deficit marcat al absorbţiei trigliceridelor, a unor acizi graşi şi a vitaminelor liposolubile, realizîndu-se pe de o parte o supraîncărcare a celulelor intestinale cu trigliceride, iar pe de altă parte carenţe însemnate în vitaminele A şi E, precum şi în lipoproteinele cu densitate mică (LDL) şi foarte mică (VLDL), ale căror repercursiuni se exercită asupra activităţii digestive, angajînd un sindrom de malabsorbţie, asupra sistemului nervos central, asupra activităţii oculare, miocardului, hematopoiezei şi creşterii somatice.

Manifestările clinice sînt reprezentate de o triadă formată din : *un sindrom de malabsorbţie lipidică cu steatoree*, apărut cel mai devreme ; *acantoza* caracteristică şi *anemia hemolitică* consecutivă, constînd din modificarea conturului unor hematii de aspect „în ţepi", fără să se adune în fişicuri şi cu o durată de viaţă mult scurtată ; precum şi din *tulburările neuro-oculare*, de tipul unei ataxii cu tulburări vizuale şi evoluţie progresivă, manifeste de obicei în perioada de şcolar mare şi adolescenţă.

La această simptomatologie se asociază întîrzierea dezvoltării somatice, manifestările carenţelor lipidice şi a vitaminelor liposolubile, precum şi cele ale leziunilor de fibroză miocardică.

Modificările biologice sînt dominate de scăderea însemnată a lipemiei, sub 1 g ‰, petrecută mai ales pe seama trigliceridelor, electroforeza lipoproteinelor, ultracentrifugarea sau testele imunologice evidenţiind absenţa *beta*-lipoproteinelor ca şi lipsa apoproteinei B în condiţiile dozării ei.

Din aspiratul endobiopsic al mucoasei intestinale poate fi pusă în evidenţă supraîncărcarea cu trigliceride a celulelor respective, fără să se înregistreze alte modificări histopatologice.

Tratamentul afecţiunii este dietetic, dar nespecific, constînd din administrarea numai de grăsimi de tipul unor trigliceride cu lanţ mijlociu şi coeficient mare de absorbţie, care poate aduce o oarecare ameliorare a absorbţiei intestinale, fără a putea fi supleat deficitul în acid linoleic. Carenţele în vitamine liposolubile vor fi combătute prin administrarea lor parenterală.

Hipo-beta-lipoproteinemiile constituţionale. Denumite şi *anomaliile idiopatice de transport intestinal al grăsimilor*, sau *boala Charlote Anderson*, cel puţin pentru una dintre aceste tipuri de anomalii, se înregistrează ca element comun un defect constituţional cantitativ, sau poate chiar calitativ, în sinteza chilomicronilor, care va angaja astfel dificultăţi ale absorbţiei lipidice intestinale.

Acest tip de anomalii este extrem de rar întîlnit, constituindu-se ca eredopatii cu mod de transmitere probabil autozomal dominant.

Manifestările lor clinice sînt asemănătoare *abeta*-lipoproteinemiilor, pe primul plan situîndu-se : sindromul celiachiform, determinat de malabsorbţia lipidică cu steatoree ; manifestările carenţelor lipidice şi ale vitaminelor liposolubile ; precum şi modificările hematologice ; cele neurologice fiind mult mai şterse.

În multe din cazuri tabloul lor clinic se limitează numai la manifestările sindromului de malabsorbţie şi la tulburările de creştere, sau numai la cele de ordin hematologic.

Modificările biologice pun în evidenţă scăderea lipidelor totale plasmatice, mai ales a colesterolului, trigliceridelor şi fosfolipidelor, însoţită şi de scăderea relativă a *alfa* şi *beta*-lipoproteinelor.

Tratamentul acestor anomalii constă în principal din administrarea parenterală a vitaminelor liposolubile.

Absenţa congenitală a alfa-lipoproteinelor. Este de asemenea o anomalie extrem de rară, autozomală recesivă, denumită şi *boala Tangier*, sau *deficitul familial în HDL*, care se manifestă *din punct de vedere clinic* prin adenopatii multiple, hepatosplenomegalie şi hipertrofie adenoamigdaliană, cu apariţia

Scanned with OKEN Scanner

către adolescenţă a unei neuropatii periferice şi de nervi oculari, precum şi a ateromatozei, iar *biologic* prin absenţa lipoproteinelor *alfa*, scăderea moderată a lipemiei, mai ales a colesterolului, cu depuneri de esteri ai colesterolului în celulele macrofage ale diferitelor ţesuturi şi creşterea valorilor plasmatice ale trigliceridelor.

Supraîncărcarea intracelulară cu colesterol a celulelor macrofage poate fi întîlnită la nivelul celulelor Schwann, a musculaturii netede intestinale sau a amigdalelor, sub forma unor celule spumoase.

Anomalia s-ar datora unor defecte în sinteza apoproteinei A_1, împiedecîndu-se astfel formarea *alfa*-lipoproteinelor.

Prognosticul bolii este subordonat evoluţiei tulburărilor neurologice, hipersplenismului, obstrucţiei căilor respiratorii superioare marcată de hipertrofia adenoamigdaliană şi sindromului de malabsorbţie cu toate consecinţele sale, fără a fi neglijate accidentele vasculare, extrem de grave, ale ateromatozei, *tratamentul ei* subordonîndu-se de fapt combaterii acestor complicaţii.

Deficitul în lecitin-colesterol-aciltransferaza. Şi această anomalie, cu caracter familial şi extrem de rară, recunoaşte o origine genetică autozomală recesivă, constînd din deficitul enzimatic plasmatic amintit, care se face vinovat de împiedecarea esterificării colesterolului prin intermediul acizilor graşi ai lecitinei.

Primele manifestări ale acestei anomalii pot fi întîlnite încă din perioadele copilăriei, boala prezentînd însă o evoluţie lentă, ce se face bine cunoscută abia la adolescenţă sau mai tîrziu.

În cursul copilăriei pe primul plan se situează modificările de *ordin biologic*, evidenţiabile prin investigarea metodică a tuturor copiilor din familiile cu o asemenea anomalie.

Ele constau din instalarea foarte devreme, din primii ani de viaţă, a unei proteinurii moderate şi a unei hiperlipemii petrecută mai ales pe seama colesterolului liber, valorile celui esterificat fiind foarte scăzute, precum şi a trigliceridelor şi a fosfolipidelor, cu creşterea marcată şi a lecitinelor.

Totodată, sînt fals crescute şi antistreptolizinele, dacă sînt folosite pentru efectuarea probei hematiile de oaie.

Proteinuria se datorează leziunilor vasculare glomerulare şi ale ţesutului interstiţial, bogate în celule spumoase, prezente de altfel şi la nivelul măduvei osoase, cînd se fac vinovate, în aceste condiţii, de instalarea anemiei, apărută de obicei la vîrsta adultă.

Ca manifestări clinice importante sînt raportate leziunile oculare, constînd din opacifierea corneii, care se evidenţiază în cursul pubertăţii, iar mai tîrziu din insuficienţa renală progresivă.

Diagnosticul anomaliei se precizează prin punerea în evidenţă a deficitului marcat al activităţii şi chiar absenţa acestei enzime.

Tratamentul afecţiunii este strict simptomatic şi de combatere a complicaţiilor.

Lipodistrofia progresivă. Este de asemenea o anomalie foarte rară, ale cărei forme congenitale par a fi transmise autozomal recesiv.

Se caracterizează clinic prin dispariţia progresivă a ţesutului gras subcutanat, limitată de obicei la jumătatea superioară a trunchiului.

Debutul bolii poate fi foarte devreme, din primii ani de viaţă, sau mai tîrziu, către adolescenţă, ţesutul grăsos subcutanat dispărînd treptat, la început de pe faţă şi apoi de pe torace şi membre, astfel încît aspectul bolnavului să devină caracteristic.

Cauzele acestei anomalii nu sînt cunoscute. Boala poate fi atribuită, după H. I. Kayden, unei tulburări a inervaţiei simpatice, sau însăşi atrofiei adipocitelor. În aceste cazuri s-au observat unele anomalii endocrine, precum şi frecvent o hipertrigliceridemie.

Boala Refsum. Denumită şi *eredopatia atactică polineuritiformă*, este o dezordine ereditară autozomală recesivă extrem de rară, care se caracterizează prin tulburarea metabolismului lipidic în care se acumulează acidul fitonic, datorită unui defect în activitatea oxidativă şi de degradare a acestei lipide de origine exogenă.

Boala este de fapt o tezaurismoză şi poate fi întîlnită la copil şi adult, manifestîndu-se clinic prin ataxie cerebrală, cardiopatie hiper-

Scanned with OKEN Scanner

trofică obstructivă, tulburări senzoriale, polineuropatii periferice, anomalii de conducere, retinită pigmentară și creșterea marcată a proteinelor din l.c.r.

ANOMALIILE CU SUPRAÎNCĂRCARE LIPIDICĂ

Sînt cuprinse în această categorie anomaliile metabolismului lipidic în cadrul cărora tulburările angajate sînt capabile să determine acumularea anormală a diferitelor substanțe lipidice, sau a derivaților lor, rezultați din aceste procese metabolice viciate, la nivelul țesutului nervos și al altor celule și țesuturi din organism.

Din această cauză, aceste boli mai poartă denumirea și de tezaurismoze lipidice, sau de lipidoze, iar în raport cu predominența depunerilor anormale ale lipidelor respective, de neurolipidoze, lipidoze histiomonocitare sau de reticuloze metabolice.

Aceste boli metabolice sînt dominate în principal de tulburarea metabolismului sfingolipidelor. Din această cauză afecțiunile în care acumulările anormale se petrec pe seama lor sau a derivaților lor sînt denumite și *sfingolipidoze.*

Un alt grup îl formează anomaliile ce interesează metabolismul unor pigmenți lipidici de tipul ceroidului și lipofuseinei, bolile determinate fiind cunoscute sub numele de *ceroid-lipofuscinoze.* Acest grup de afecțiuni pare a fi legat mai mult de tulburarea metabolismului vitaminei E, fiind considerate încă, datorită patogeniei lor nelămurite, ca epifenomene în cadrul altor boli metabolice pe care le pot însoți.

Ceroid-lipofuscinozele pot fi întîlnite totuși și ca entități aparte, descriindu-se o formă neuronală a copilului cu debut posibil din primul an de viață, prin crize convulsive tonico-clonice generalizate și o ataxie, cu evoluție rapidă spre o idioție amaurotică.

Mai sînt descrise și alte anomalii ale metabolismului lipidic capabile să determine acumulări anormale lipidice, așa cum sînt boala Refsum, mai sus amintită, boala Wolman, în care deficitul în *lipaza acidă lizozomală* determină acumularea excesivă a trigliceridelor și colesterolului esterificat mai ales la nivelul ficatului, de asemenea amintită, ca și xantomatoza cerebro-tendinoasă, citată într-un capitol anterior.

SFINGOLIPIDOZELE

Sînt anomalii cu cele mai numeroase forme clinico-biologice din cadrul acestei categorii de boli metabolice, datorită variatelor deficite enzimatice posibile ce interesează procesele metabolice ale diferitelor structuri prin care se combină și se metabolizează sfingolipidele și derivații lor, chiar dacă incidența acestor anomalii este foarte mică.

Principalul component al sfingolipidelor este o ceramidă, formată din unirea sfingozinei, o amină primară, cu un acid gras, deținînd funcții importante la nivelul multor țesuturi din organism.

Ceramida este de fapt o sfingozină acilată, care se poate combina cu diferite hexoze, formînd un cerebrozid, sau cu un radical, fosforilcolina, și să realizeze sfingomielina, care sub acțiunea unei *sfingomielinaze* să se poată în același timp elibera de acest radical, după cum prin procese de esterificare cu acidul sulfuric a unei funcții alcoolice, cerebrozidul format să dea naștere unei sulfatide, sau combinarea uneia sau mai multor hexoze ale unui cerebrozid cu una sau mai multe molecule de acid sialic să conducă la formarea unor gangliozide, de tipul mono, di sau trisialic.

Sfingozina se poate combina cu diferiți acizi grași cum ar fi ac. lignoceric, cel mai ades, formînd ceramida, sau cu ac. stearic, ac. nervonic etc., în mod diferențiat, după particularitățile țesuturilor respective, funcția și caracteristicile fiecărui sfingolipid astfel format fiind exprimate de radicalul cu care este legată ceramida.

Asemenea combinații sînt numeroase, din care pot fi citate diferitele sfingomieline, ceramide, cerebrozide, sulfatide sau gangliozide, deținînd funcții bine definite în structura țesuturilor din care fac parte.

În raport cu diferitele anomalii însoțite de tulburarea metabolismului lor, aceste boli metabolice, la rîndul lor, mai pot fi împărțite în : *sfingomielinoze*, din care pot fi citate boala Niemann-Pick și boala

Scanned with OKEN Scanner

Neville ; *ceramidoze*, cum este boala Gaucher, boala Krabbe şi boala Fabry-Anderson ; *sulfatidoze*, reprezentate de boala Scholz-Greenfield sau leucodistrofia metacromatică şi boala Austin sau mucosulfatidoza ; precum şi în *gangliozidoze*, cu forma lor generalizată sau localizată cum ar fi tipul infantil boala Tay-Sachs sau idioţia amaurotică, sau unele variante ale acesteia etc.

Tulburarea fundamentală care generează acumularea anormală intracelulară a sfingolipidelor constă din lipsa posibilităţii de catabolizare a acestor sfingolipide, consecutiv căreia are loc această tezaurizare, fiind vorba în mod esenţial de deficitul în unele enzime intralizozomale.

Cercetări noi arată că acumulările de sfingomieline, caracteristice fiecăreia din lipidozele înăscute, s-ar datora în boala Gaucher unui deficit în *beta-glucozidază*, în boala Landing celui în *beta-galactozidază*, pentru boala Tay-Sachs *beta-hexosaminidazei*, boala Niemann-Pick *sfingomielinazei*, boala Fabry *ceramid-trihexosidazei* etc.

În unele lipidoze, fiind vorba de lipidozele secundare, acumularea unor asemenea lipide ar putea fi consecinţa şi a distrugerii excesive de celule, care, eliberînd cantităţi mari de lipide, acestea sînt depozitate intracelular la nivelul celulelor macrofage.

Ţesuturile cele mai interesate în cursul lipidozelor, după C. Ursea, sînt cele care prezintă un *turnover* crescut al lipidelor, respectiv sistemul nervos, în cursul dezvoltării sale, şi sistemul monocitomacrofagic.

În aceste condiţii, la copil participarea sistemului nervos este constant întîlnită, după cum sistemul reticulo-endotelial este aproape de regulă afectat, o parte dintre aceste tezaurismoze prezentînd şi unele manifestări hematologice importante, cum sînt boala Gaucher şi boala Niemann-Pick, sau alte leziuni cutanate de tip peteşial, ca în boala Fabry.

În continuare vor fi descrise unele dintre cele mai importante tezaurismoze.

Boala Gaucher. Denumită şi *lipidoza cu glucocerebrozide*, sau *glucosilceramidoza*, se particularizează ca o anomalie în care acumularea acestor sfingolipide are loc în celulele ţesutului reticuloendotelial, dar mai ales de la nivelul splinei, datorită lipsei sau scăderii însemnate a *beta-glucozidazei*.

Urmare acestui deficit, glucocerebrozidele nu mai sînt catabolizate şi desfăcute astfel în ceramidă şi glucoză pentru a putea fi în continuare metabolizate, acumulîndu-se ca atare sau sub forma unor precursori, în formele cu defect total, în celulele macrofage din splină, ficat, măduva osoasă, ganglioni, sistemul nervos şi alte ţesuturi.

Acumulările constituite transformă celulele reticulare, dîndu-le un aspect voluminos, cu mai mulţi nuclei periferici şi citoplasmă de aspect fibrilar, colorată intens prin PAS şi cu o activitate fosfatazică acidă marcată, celule cunoscute şi sub denumirea de celule Gaucher.

Boala este o eredopatie cu mod de transmitere autozomal dominant, descriindu-se la copil două forme clinice în raport cu predominenţa manifestărilor patologice şi anume, o formă neurologică precoce foarte rară şi o formă viscerală, sau tipul I, de asemenea rară, fără manifestări neurologice, considerată ca formă obişnuită a bolii.

Incidenţa bolii este rară, estimată la 1 caz pentru 24 000 de internări, după C. Ursea, înregistrîndu-se cu o frecvenţă mai crescută la unele categorii de populaţie şi în rîndul acelorași membri din familie.

Manifestările clinice se diferenţiază în raport cu formele amintite.

Forma neurologică, forma infantilă sau tipul II, este foarte rară, prezentînd un debut precoce, din primul an de viaţă şi un mod acut de manifestare, fiind denumită din această cauză şi *forma acută*.

Simptomatologia neurologică întîlnită constă din : apariţia unor accese de hipertonie cu evoluţie progresivă, desfăşurate pe fondul unei apatii intens manifeste şi însoţite de crize convulsive, cu capul în extensie ; o tetraplegie spastică ; tulburări de deglutiţie şi respiraţie, cu tuse spastică şi spasm laringian ; nistagmus, stabism şi plîns slab ; cărora în evoluţie li se alătură hepatosplenomegalia.

Totodată, dezvoltarea psihomotorie a copilului este grav tulburată, evoluţia bolii fiind rapidă, pentru ca moartea să survină în lunile următoare.

Scanned with OKEN Scanner

Forma viscerală, sau tipul I, descrisă şi ca formă comună sau a adultului, fără atingeri neurologice, debută clinic în perioada preşcolară şi mai ales de şcolar mic, îmbrăcînd o evoluţie cu caracter cronic.

Primele manifestări sînt exprimate de creşterea progresivă în volum a abdomenului, consecutivă hepatomegaliei dar mai ales splenomegaliei, splina fiind dură, mobilă, nedureroasă, bine delimitată şi impresionantă ca volum, căreia i se asociază în timp şi hipersplenismul.

Alte manifestări ce pot însoţi acest tip de boală Gaucher sînt adenopatiile generalizate, dar mai ales cele din partea sistemului osos, constînd din dureri osoase şi fracturi patologice repetate, produse cu destulă uşurinţă, osteoporoză difuză a oaselor calotei, a epifizei distale a femurului, mandibulei, tasări ale vertebrelor.

Nu sînt de neglijat nici manifestările din partea aparatului respirator, exprimate printr-o tuse persistentă, corespunzătoare leziunilor pulmonare ce pot fi recunoscute radiologic prin imaginile reticulogranitate caracteristice.

Sînt de asemenea prezente şi unele manifestări hematologice importante, întîlnite în mod deosebit în formele evoluate, constînd din o anemie normocromă şi normocitară, căreia i se asociază apoi modificările hematologice caracteristice hipersplenismului.

Se descrie şi un al treilea tip de boală Gaucher, o formă extrem de rară, care se manifestă printr-un debut precoce şi o evoluţie subacută, însoţită în aceeaşi măsură atît de manifestări neurologice cît şi viscerale.

Diagnosticul bolii Gaucher se precizează prin punerea în evidenţă, din frotiul medular sau punctatul splenic şi hepatic, a celulelor Gaucher, celule reticulare mari, de 20 pînă la 100 microni, de aspect spumos, cu nuclei excentrici şi citoplasmă clară, PAS intens pozitive şi conţinut bogat în glucocerebrozide.

Fosfatazele acide serice sînt foarte mult crescute, hemoleucograma evidenţiind anemia amintită, alături de o leucopenie cu granulopenie şi trombocitopenie în condiţiile instituirii hipersplenismului.

Totodată mai poate fi pus în evidenţă la nivelul leucocitelor şi deficitul în *glucocerebrozidază.*

Tratamentul bolii este paleativ, limitîndu-se în formele viscerale cu hipersplenism la practicarea splenectomiei.

Boala Niemann-Pick. Este tezaurismoza în care acumulările petrecute la nivelul sistemului nervos central, mai ales în substanţa albă şi teaca de mielină a nervilor periferici, precum şi la nivelul ţesutului reticulo-endotelial, se produc pe seama sfingomielinei, din această cauză fiind denumită şi *lipidoza cu sfingomielină.*

Boala este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă, determinată de deficitul activităţii *sfingomielinazei,* împiedecîndu-se astfel scindarea şi metabolizarea sfingomielinei ce se acumulează la nivelul neuronilor şi celulelor macrofage ale ţesutului reticuloendotelial, în grade diferite.

Sînt descrise de Crocker şi Farber cinci forme clinice, A, B, C, D şi E, din care cele mai frecvente apar tipurile A şi B.

Forma A, sau cea infantilă, este cea mai frecventă, fiind raportată de P. Royer şi alţi autori într-o proporţie de pînă la 85% din totalul cazurilor.

Această eredopatie autozomală recesivă este totuşi rară, întîlnindu-se cu o mai mare frecvenţă în rîndul populaţiei israeliene.

Debutul acestei forme este foarte precoce, din primele săptămîni sau luni de viaţă, constînd din prezenţa la naştere a unui icter prelungit şi alterarea apoi a stării generale, cu apariţia unor tulburări digestive, cum sînt anorexia, vărsăturile şi scaunele diareice, care pot să angajeze repede subnutriţia copilului, pe fondul căreia să se instaleze în continuare hepatosplenomegalia, adenomegaliile şi unele manifestări respiratorii, transpuse radiografic prin prezenţa unor imagini reticulo-granitate.

Din punct de vedere neuropsihic, boala se face remarcată de o hipotonie musculară progresivă, cu apariţia unei tetraplegii spastice, iar în timp prin degradarea psihică progresivă pînă la idioţie, însoţită şi de scăderea progresivă a acuităţii vizuale, fundul de ochi evidenţiind prezenţa unei pete roşii cu un halou gri în regiunea maculară.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia bolii este fatală în următoarele luni sau ani.

Forma B, sau cea viscerală, are un debut mai întîrziat, manifestările patologice fiind mai puţin remarcate de atingerile neurologice şi oculare. Evoluţia bolii este de mai lungă durată, condiţionată de intensitatea deficitului în sfingomielinază.

Celelalte tipuri sînt unele variante ale formelor A şi B, în care manifestările clinice sînt predominent viscerale.

Diagnosticul bolii Niemann-Pick se bazează pe informaţiile genetice şi datele clinice amintite, cărora li se alătură modificările biologice şi histologice caracteristice, ce constau din prezenţa limfocitelor circulante vacuolizate şi a celulelor spumoase pe frotiul de măduvă, cantitatea mare de sfingomielină şi colesterol din punctatul hepatic sau splenic şi deficitul în *sfingomielinază* al leucocitelor sau al celulelor splinei.

Prenatal, precoce şi cu caracter profilactic, diagnosticul poate fi precizat prin cercetarea activităţii enzimatice din culturile de celule amniotice.

Boala este lipsită de un tratament eficient.

Boala Fabry-Anderson. Este o eredopatie recesivă legată de sex, caracteristică băieţilor, genitorii putînd prezenta o simptomatologie discretă.

Afecţiunea este rară, fiind denumită şi *glicolipidoza cu ceramid-trihexozidă,* cerebrozid vinovat de acumularea sa în celulele macrofage, datorită absenţei înăscute a *ceramid-trihexozidazei,* respectiv a *alfa-galactozidazei A.*

Se descriu şi în cadrul acestei boli două tipuri, A şi B, forma A fiind cea mai frecventă, cu o incidenţă de pînă la 90% din cazuri.

Manifestările clinice debută de obicei în perioada şcolară. Ele constau din dureri abdominale şi ale membrelor inferioare, angiectazii, febră, opacitate corneană, edeme şi semne urinare, respectiv proteinurie şi hematurie.

Evoluţia bolii este progresivă dar lentă, manifestările renale accentuîndu-se treptat prin instalarea la vîrsta adultă a insuficienţei renale cronice, căreia i se alătură alterările vasculare cutanate şi cele din partea altor organe, moartea survenind prin disfuncţia gravă renală.

Tratamentul bolii este numai simptomatic.

Boala Tay-Sachs. Denumită şi *idioţia amaurotică infantilă,* sau *gangliozidoza de tip I,* este o eredopatie autozomală recesivă întîlnită la copiii proveniţi din căsătorii consanguine, cu predominenţă în rîndul populaţiei israelite.

Se datorează unui deficit înăscut în *beta-hexosaminidaza A,* vinovat în cea mai mare măsură de acumulările produse şi leziunile anatomopatologice întîlnite.

Debutul bolii este precoce, din perioada de sugar, manifestîndu-se prin unele simptome neurologice, respectiv prin apariţia unor contracţii clonice în flexie, declanşate de stimuli auditivi, evoluînd pe fondul unei hipotonii musculare progresive şi o stare de indiferenţă a copilului faţă de mediul său.

În evoluţie, acuitatea vizuală diminuă, se instituie un nistagmus şi se constată o deteriorare progresivă a activităţii psihice.

Examenul fundului de ochi pune în evidenţă prezenţa unei pete maculare de culoare roşie intensă, pe cînd l.c.r. este normal.

Lipsesc celulele de supraîncărcare din celulele figurate sanguine şi din măduvă, remarcîndu-se la nivelul leucocitelor absenţa activităţii *hexosaminidazei A.*

Se pot înregistra şi unele modificări biologice constînd din: creşterea *transaminazei glutamin-oxalacetice,* a *dehidrogenazei acidului lactic* şi a *alfa*-globulinelor; scăderea lipemiei şi a colesterolului; precum şi absenţa uneori a activităţii *fructozo-1-fosfataldolazei.*

Evoluţia bolii este fatală în următori ani, copilul în stadiul final, în stare de caşexie, prezentîndu-se ca un decerebrat.

Scanned with OKEN Scanner

Mucopolizaharidozele

Mucopolizaharidozele sînt reprezentate de acele boli metabolice prin defecte înăscute datorate unor tulburări grave ale metabolismului mucopolizaharidelor acide, ce se însoţesc în acelaşi timp şi de tezaurizarea lor excesivă în organism, diferenţiindu-se între ele şi recunoscîndu-le ca entităţi bine definite prin caracteristici clinice, biochimice şi genetice proprii.

Mucopolizaharidele acide sînt constituienţii primari ai matricei extracelulare sintetizată de către ţesutul conjunctiv, tulburările survenite în sinteza şi structura lor putînd conduce la dezvoltarea unor modificări anormale biologice şi clinice, recunoscute sub forma unor manifestări patologice caracteristice.

Mucopolizaharidele acide sînt prezente în secreţiile mucoase şi pot fi întîlnite şi în circulaţie, ca un component al heparinei.

Dintre mucopolizaharidele acide cunoscute pînă în prezent fac parte acidul hialuronic, acidul condroitinic, condroitin-4 şi respectiv 6-sulfat (A şi C), dermatansulfatul sau condroitinsulfatul B, keratansulfatul, heparansulfatul, heparanalul, constituienţii acestui grup reacţionînd caracteristic cu albastru de toluen sau de Alcion, reacţii folosite în clinică pentru identificarea acestor dezordini.

Mucopolizaharidele acide sînt glicozaminoglicani acizi, fiind denumite şi glicozaminoglicani.

La nivel de ţesuturi, formarea complexelor proteo-glicozaminoglicani acizi, sau polizaharide-proteine, se realizează sub efectul unor enzime, creindu-se astfel reţeaua de structură dimensională a ţesuturilor respective.

Structura macromoleculară exactă a complexelor polizaharido-proteine este încă necunoscută, ea prezentînd probabil, după B. Shannon-Danes, o heterogenitate structurală considerabilă.

Celulele capabile de sinteza mucopolizaharidelor acide derivă toate din celulele nediferenţiate ale mezenchimului embrionar, cunoscîndu-se trei etape de siteză.

Într-o primă etapă are loc sinteza nucleului proteic de către ribozom, fiind urmată apoi de adăugarea secvenţială a monozaharidului, pentru ca în final procesele respective să realizeze sulfatarea lor prin stadiul intermediar de adenozin-5'-fosfosulfat.

Adiţionarea monozaharidului şi sulfatarea par a se petrece la nivelul membranei reticulului endoplasmatic şi a aparatului Golgi.

Diferenţierea celulelor mezenchimului embrionar sugerează şi o anumită specializare a sintezei mucopolizaharidelor acide, precum şi a proteinelor prin care se formează substanţa fundamentală, respectiv complexul mucopolizaharidă-proteină.

Mastocitele ar sintetiza astfel heparina şi probabil heparansulfatul, după cum celulele sinoviale ac. hialuronic, iar fibroblastul ac. hialuronic, condroitinsulfatul şi keratansulfatul.

Mai puţin cunoscute sînt procesele catabolice prin care se eliberează spre a fi catabolizate şi eliminate numai în parte prin urină. Totuşi, aceste procese complexe au loc sub acţiunea hidrolitică a unor enzime lizozomale, dovedită în vitro prin studiul unor culturi de celule, prin care s-au pus în evidenţă şi cele două *pool*-uri ale mucopolizaharidelor care apar în celulă, unul secretor redus, cu *turnover* rapid şi celălalt cu stocaj mare şi *turnover* lent.

Enzimele hidrolitice lizozomale produc hidroliza mucopolizaharidelor, pe cînd *hialuronidaza*, depolimerizarea catenelor polizaharidice, iar *catepsina acidă*, cea a catenelor polipeptidice.

Mucopolizaharidozele pot recunoaşte mai multe cauze. Un prim grup îl formează anomaliile legate de tulburarea catabolismului lor, consecutivă absenţei activităţii unor enzime lizozomale, îndeosebi a deficitului în *beta-galactozidază*. Acest deficit, pus în evidenţă prin culturi de fibroblast, se face vinovat de tezaurizarea mucopolizaharidelor în celulele lipsite de aceste enzime, neputîndu-le astfel fagocita,

Scanned with OKEN Scanner

La originea lor ar mai putea fi vorba şi de unele anomalii reprezentate de unele defecte în formarea legăturilor proteice, după cum s-ar mai putea datora şi unei producţii foarte crescute de mucopolizaharide, care nu poate fi echilibrată prin procesele catabolice.

Acumularea tisulară în exces a mucopolizaharidelor şi a sfingolipidelor la nivelul sistemului nervos central din cursul unor mucopolizaharidoze, cu particularităţile lor biochimice şi clinice, reprezintă factorul esenţial patologic al acestor afecţiuni.

Sînt individualizate pînă în prezent 7 tipuri clinico-biologice de mucopolizaharidoze, cărora li se alătură tipul complex, clasificate numeric, de la tipul I la tipul VII, după propunerea lui Mc Kusick.

Termenul folosit altădată pentru tipurile I, II şi III a fost de *gargoilism*. El se datorează aspectului caracteristic al feţei acestor copii.

Fig. 13. **Mucopolizaharidoză.** Se observă aspectul grotesc al copilului, cu faţă inexpresivă, nas lărgit la bază, buze groase, gît scurt, torace bine dezvoltat, membre superioare scurte, mîini mari şi degete scurte şi groase.

Toate aceste mucopolizaharidoze sînt boli genetice cu mod de transmitere autozomal recesiv, exceptînd tipul II, boala Hunter, a cărei transmitere recesivă este legată de sex.

Incidenţa lor este, pentru toate tipurile, foarte rară, estimată la 1 caz pentru 100 000 de nou-născuţi, detectarea formelor heterozigote fiind posibilă prin culturi de celule.

BOALA HURLER

Denumită şi *boala Pfaundler-Hurler-Hunter, disostoza multiplă, osteocondrodistrofia,* sau *lipocondrodistrofia,* reprezintă **tipul I** din clasificaţia lui Mc Kusick.

Anomalia, angajînd tulburări metabolice importante, prezente uneori de la naştere, afectează atît dezvoltarea psihomotorie şi somatică cît şi scheletul şi ţesuturile moi, ale căror manifestări se dezvoltă ulterior.

Afecţiunea este o eredopatie autozomală recesivă ce interesează în egală măsură ambele sexe, consanguinitatea fiind frecventă în familiile respective.

Genitorii sînt numai purtători ai acestei anomalii, depistarea lor ca şi a formelor heterozigote fiind posibilă prin punerea în evidenţă a granulaţiilor metacromatice din culturi celulare de fibroblaşti.

Deficitul enzimatic înăscut interesează *alfa-1-iduronidaza,* fiind vinovat de tezaurizarea şi eliminarea excesivă a mucopilizaharidelor parţial degradate, sub forma unor rezidii acid-iduronice.

Incidenţa bolii este estimată de 1 caz la 100 000 de nou-născuţi.

Primele manifestări clinice pot fi remarcate devreme, din perioada de copil mic, prin recunoaşterea la început a unor anomalii morfologice, care se vor contura în timp, din ce în ce mai pregnant, sub forma unui sindrom dismorfic, precum şi a întîrzierii dezvoltării psihomotorii a copilului.

Nu rareori, încă din această etapă, mai pot fi puse în evidenţă şi unele hernii mai neobişnuite ca număr.

În evoluţie apoi, pe primul plan se vor situa sindromul dismorfic, manifestările viscerale, consecutive tezaurizărilor de mucopolizaharide, precum şi întîrzierea dezvoltării somatice, care în majoritatea cazurilor se va

Scanned with OKEN Scanner

constitui sub forma unui nanism, talia acestor copii nedepășind la pubertate 1,20—1,40 m.

Aspectul dismorfic al copilului devine caracteristic odată cu conturarea semnificativă a trăsăturilor particulare ale capului și trunchiului și constituirea disproporției lor față de membre și a membrelor superioare față de segmentele lor.

Craniul, încă din perioada de sugar, este voluminos, cu maxilarul inferior proieminent, fontanela anterioară persistentă și larg deschisă, iar suturile osificate prematur, fiind vorba la început numai de o scafocefalie cu hipertelorism.

În timp, fața copilului devine inexpresivă cu trăsături grotești, frunte scurtă și boltită, buze groase și limbă voluminoasă, nasul fiind în șa, cu bază mare și nări larg deschise, bogate în secreții mucopurulente, iar urechile clăpăuge și implantate jos.

Toracele este scurt și larg, cu clavicule proieminente, fiind remarcabilă și o protuzie sternală.

Gîtul este scurt și gros, coloana vertebrală prezentînd frecvent cifoscolioze.

Abdomenul este larg, voluminos, cu numeroase dehiscențe și hernii de perete.

Membrele sînt în general mai scurte, mîinile mari, cu degete scurte și groase, copilul prezentînd frecvent coxa-valga și picior plat.

Adeseori tegumentele pot prezenta unele modificări prin îngroșarea și caracterul lor rugos și uscat.

Hepatosplenomegalia este constantă, ca și opacifierea corneii și întîrzierea marcată a dezvoltării mintale.

În unele din cazuri pot fi semnalate unele modificări cardiovasculare, precum și o participare din partea căilor respiratorii superioare.

Sînt de amintit și modificările hematologice care pot fi puse în evidență pe frotiul de sînge periferic prin prezența corpilor Reilly în celulele albe, sau celulele Alder și celulele Gasser.

Remarcabile sînt anomaliile petrecute asupra sistemului osos, ușor de recunoscut prin examenele radiologice.

Examenele radiologice pun astfel în evidență modificările osoase de la nivelul craniului, ale oaselor lungi și mai ales ale coloanei vertebrale, constînd din particularitățile pe care le prezintă șeaua turcească în formă de *omega*, maxilarul inferior îngroșat, aspectul masiv al diafizelor oaselor lungi și cel ovoid, biconcav, în formă de pinten în poziție anterioară mai ales a vertebrei ultime dorsale și a primei lombare.

Investigațiile biologice evidențiază în urină nivelele foarte crescute ale mucopolizaharidelor și a rezidiilor lor, diagnosticul de triaj bazîndu-se pe prezența în cantități excesive a condroitinsulfatului B și a heparansulfatului, recunoscute cu ajutorul hîrtiei cromatografice cu albastru de toluidin.

Punerea în evidență a deficitului enzimatic din culturile de fibroblaști din recoltele-biopsice cutanate sau din leucocitele circulante, ca și prezența granulațiilor metacromatice din aceleași culturi de fibroblaști, sînt de asemenea investigații valoroase pentru precizarea acestui tip de mucopolizaharidoză.

Tratamentul bolii, în condițiile actuale, se rezumă la unele măsuri dietetice, fără nici o eficiență. Cu o anumită perspectivă este citat implantul de fibroblaști cutanați.

BOALA HUNTER

Este mucopolizaharidoza **tip II**, o eredopatie recesivă legată de sex.

Anomalia se datorează deficitului enzimatic în *sulfo-iduronatsulfatază*, enzimă ce intervine în desprinderea radicalului sulfat de ac. iduronic.

Boala apare ca o dezordine mai puțin severă și mult mai rară decît boala Hurler, de care se diferențiază printr-o simptomatologie mai puțin manifestă, o evoluție mai lentă, în absența opacifierii corneii și a cifoscoliozelor.

Întîrzierea dezvoltării mintale nu este atît de manifestă, chiar dacă își păstrează un caracter progresiv.

Băieții afectați supraviețuiesc pînă în perioada de adult, viața lor fiind periclitată, pentru ca moartea să se producă prin complicațiile cardio-respiratorii care se întîlnesc mult mai frecvent decît la tipul I.

Scanned with OKEN Scanner

În urini se întîlnesc aceleaşi pierderi însemnate în condroitinsulfat B şi heparatansulfat.

Modificările radiologice şi hematologice sînt asemănătoare cu cele întîlnite în boala Hurler.

Şi tratamentul acestei anomalii este simptomatic.

SINDROMUL SANFILIPPO

Este mucopolizaharidoza de **tip III,** denumită şi *oligofrenia polidistrofică* sau *heparansulfaturia,* care, fiind mai de curînd descrisă, înregistrează un număr restrîns de cazuri raportate.

Sînt descrise mai multe varietăţi, A, B, C, ale acestui tip de mucopolizaharidoză, în raport cu deficitele enzimatice constituite, fiind vorba de deficitele în *heparan-sulfat-sulfatază, N-acetil-alfa-glucozamidază* şi respectiv *alfa-glucozamidază.*

Această eredopatie autozomală recesivă, în raport cu celelalte mucopolizaharidoze, se diferenţiază prin prezenţa unor modificări somatice mai puţin însemnate faţă de intensitatea alterărilor neuropsihice care obligă instituţionarea copilului.

Afecţiunea se caracterizează din punct de vedere biologic prin pierderile marcate urinare de heparansulfat, iar anatomopatologic prin leziunile hepatice ce constau din vacuolele mari lizozomale de la nivelul celulelor Kupffer şi hepatocitelor şi pierderile mari şi distrucţiile importante de neuroni de la nivelul creierului, cărora li se alătură supraîncărcarea cu heparansulfat.

Evoluţia acestui tip de mucopolizaharidoză este foarte gravă prin caracterul progresiv demenţial al tulburărilor neuropsihice, conducînd spre moarte înainte de pubertate.

Şi această anomalie este lipsită de un tratament.

BOALA MORQUIO

Cunoscută şi sub numele de *osteocondrodistrofia Brailsford-Ullrich,* reprezintă **tipul IV** din clasificaţia numerică a lui Mc Kusick.

În opoziţie cu sindromul Sanfilippo, această eredopatie autozomală recesivă se caracterizează prin absenţa hepatosplenomegaliei şi a unor leziuni nervoase şi psihice, dezvoltarea psihică şi inteligenţa copilului fiind normale.

Boala este dominată de prezenţa unor tulburări somatice severe, un adevărat nanism foarte precoce, însoţit de malformaţii scheletice importante ce afectează coloana vertebrală şi angajează deformaţii toracice şi ale membrelor, precum şi de existenţa unor fine opacităţi corneene vizibile la lampa cu fantă.

În urini poate fi pusă în evidenţă eliminarea excesivă de keratansulfat, iar radiologic gravele modificări osoase.

Afecţiunea este o eredopatie autozomală recesivă cu consanguinitate parentală crescută, nu atît de rară, raportîndu-se într-o incidenţă de 1 caz la 40 000 de naşteri.

Deficitul enzimatic interesează o sulfatază, fiind vorba de enzima *N-acetil-galactozamin-6-sulfat-sulfataza.*

Diagnosticul bolii se conturează pe baza informaţiilor oferite de ancheta genetică şi modificările clinice întîlnite, urmărindu-se prin examenele radiologice anomaliile osoase apărute foarte devreme la nivelul coloanei vertebrale şi al oaselor membrelor.

Totodată, examenele hematologice pot pune în evidenţă, în mod inconstant, prezenţa limfocitelor circulante vacuolate sau unele modificări, prin supraîncărcare, a măduvei osoase.

De o mare utilitate pentru diagnostic se conturează nivelele urinare crescute ale keratansulfatului, dar mai ales prezenţa în culturile de fibroblaşti cutanaţi a granulaţiilor metacromatice, precum şi deficitul lor în enzima amintită.

Ca şi pentru celelalte mucopolizaharidoze, diagnosticul acestui tip poate fi precizat încă din cursul sarcinii prin studiul activităţii enzimatice din culturile de celule amniotice, după cum formele heterozigote pot fi depistate prin culturile de fibroblaşti cutanaţi şi studiul activităţii enzimelor lor.

Tratamentul acestui tip de mucopolizaharidoză este de asemenea simptomatic, evoluţia lui fiind condiţionată de caracterul

Scanned with OKEN Scanner

progresiv dar lent al tezaurizărilor şi anomaliilor consecutive, precum şi de către infecţiile respiratorii cu care se complică.

BOALA ULLRICH-SCHEIE

Reprezintă **tipul V**, denumit şi *„Spät-Hurler"*, sau *boala Hurler tardivă* şi *mucopolizaharidoza I-S*, o mucopolizaharidoză extrem de rară, datorată deficitului în enzima lizozomală *alfa-L-iduronidază*.

Anomalia este o eredopatie autozomală recesivă, caracterizîndu-se prin tezaurizarea viscerală a unor mucopolizaharide reziduale ale acidului iduronic, de tipul dermatan sau heparansulfat, mai ales la nivelul ficatului, ţesutului osos şi sistemului nervos.

Din punct de vedere clinic, manifestările întîlnite sînt mult mai discrete decît cele din cursul bolii Hurler, remarcîndu-se printr-un dismorfism evidenţiabil abia din perioada şcolară şi unele manifestări viscerale apărute de asemenea tîrziu.

Aceşti copii prezintă un prognatism destul de evident, cu buze groase şi gură mare şi uneori cu urechile implantate jos, fără ca aspectul feţei să se schimbe în mod simţitor.

Adeseori pot fi interesate şi articulaţiile mîinilor sau/şi ale coatelor şi umerilor, alterările produse manifestîndu-se prin redoarea lor, iar la nivelul mîinilor şi prin aspectul lor în ghiară ireductibilă. Anomaliile osoase ale vertebrelor sau oaselor lungi sînt mult reduse putînd fi recunoscute radiologic la nivelul extremităţilor distale ale oaselor antebraţului sau falangelor.

Alte manifestări sînt marcate de prezenţa inconstantă şi moderată a hepatosplenomegaliei, precum şi adeseori de unele tulburări cardiace valvulare caracteristice unei insuficienţe aortice.

Dezvoltarea staturală şi neuropsihică a copilului ca şi inteligenţa lui nu par fi influenţate, semnalîndu-se totuşi la vîrsta adultă, în unele cazuri, instalarea unor tulburări de tipul unor psihoze, a hipoacuziei sau a tulburărilor oculare şi de vedere.

Frecvent este întîlnit un hirsutism foarte evident, precum şi herniile inghinale şi ombilicale.

Din punct de vedere biologic, modificările patologice întîlnite constau din prezenţa în cantităţi crescute a dermatan şi heparansulfatului în urină, precizarea diagnosticului acestui tip de mucopolizaharidoză realizîndu-se prin evidenţierea deficitului enzimatic în leucocitele circulante sau din culturile de fibroblaşti cutanaţi.

Tratamentul acestei boli este de asemenea simptomatic, prognosticul ei fiind mai puţin sever, datorită evoluţiei lente pe care o parcurge.

Sînt de temut totuşi infecţiile respiratorii repetate cu care se complică, precum şi anomaliile articulare ireversibile.

SINDROMUL MAROTEAUX-LAMY

Cunoscut şi sub denumirea de *nanism polidistrofic* sau **tipul VI**, este mucopolizaharidoza în care anomalia enzimatică ce o caracterizează s-ar datora deficitului în *N-acetil-hexazamin-4-sulfat-sulfatază*, apărînd ca o eredopatie autozomală recesivă.

În cazul acestui tip se descriu două variante clinice, o formă severă şi o formă mai uşoară.

Formele severe pot fi recunoscute din cursul perioadei de copil mic, caracterizîndu-se printr-un sindrom dismorfic foarte pronunţat, asemănător celui descris în boala Hurler, ce se însoţeşte de un nanism apărut precoce şi de unele tulburări articulare accentuate constînd din redoarea lor.

Hepatomegalia însoţită uneori de o splenomegalie, atingerile cardiace capabile să determine în timp o insuficienţă cardiacă, ca şi unele tulburări de ordin neurologic cum sînt hipoacuzia sau surditatea şi hidrocefalia, pot fi adeseori întîlnite în evoluţia acestor forme.

Sînt constant prezente opacifierea corneii, precum şi unele modificări hematologice caracterizate de prezenţa celulelor Alder la nivelul polinuclearelor.

În formele mai puţin severe tabloul clinic este asemănător, manifestările întîlnite fiind însă mai şterse, debutul lor anunţat mai tîrziu, iar evoluţia mai lentă.

Modificările biologice pun în evidenţă eliminările urinare excesive ale dermatansulfatului, prezenţa în polinuclearele circulante a granulaţiilor Alder, precum şi deficitul enzimatic din culturile de fibroblaşti,

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul şi evoluţia acestei afecţiuni sînt asemănătoare celorlaltor tipuri, formele mai puţin severe fiind relativ mai bine tolerate şi cu o durată de viaţă mai lungă.

MUCOPOLIZAHARIDOZA DE TIP VII

Este tipul cel mai rar întîlnit de mucopolizaharidoză, care din punct de vedere clinic se apropie cel mai mult de boala Hurler, fiind denumit din această cauză şi *sindromul pseudo-Hurler*.

Anomalia, o eredopatie autozomală recesivă, se caracterizează prin deficitul enzimatic în *beta-glucuronidază*, care se face vinovat de acumulările în exces a unor mucopolizaharide cum sînt condroitinsulfatul şi heparan-sulfatul.

Din punct de vedere clinic, primele manifestări pot să apară din perioada de nounăscut, după cum debutul bolii se poate anunţa şi mai tîrziu, la diferite vîrste.

Manifestările de la naştere sînt marcate de simptomatologia unui icter pronunţat şi prelungit, însoţit de hepatosplenomegalie şi trombopenie.

Caracteristice îi sînt în evoluţie dismorfismul, modificările patologice osoase ale sternului şi vertebrelor, hipotrofia staturală, herniile multiple, surditatea, opacifierea corneii, întîrzierea marcată a dezvoltării psihointelectuale, uneori leziunile cardiace, hepatosplenomegalia şi modificările de ordin hematologic, constînd din prezenţa în leucocite a granulaţiilor Alder.

Spre deosebire de boala Hurler sau alte mucopolizaharidoze, în acest tip eliminările urinare de mucopolizaharide sînt normale.

Diagnosticul bolii se conturează pe baza datelor anamnestice şi a manifestărilor sale clinice şi biologice, precizarea lui realizîndu-se prin evidenţierea deficitului în *beta-glucuronidază*, constant întîlnit şi în formele heterozigote.

Tratamentul acestei mucopolizaharidoze se limitează de asemenea la unele măsuri simptomatice, apelîndu-se la medicaţia corespunzătoare, atunci cînd se complică, de altfel foarte frecvent, infecţiile de ordin respirator.

Scanned with OKEN Scanner

16

PATOLOGIA SISTEMULUI IMUNITAR

Prin intermediul sistemului imunitar organismul uman își dobîndește protecția necesară împotriva infecțiilor sau a altor factori agresivi din mediul extern, capabili să-i determine reacții de stimulare antigenică, după cum imunitatea își exercită această funcție și împotriva unor eventuale antigene de origine endogenă dezvoltate în cursul proceselor creșterii și maturizării organismului sau al unor stări patologice.

Imunitatea, în cea mai mare măsură, își are o origine genetică, ca urmare a unor proprietăți transmise generațiilor succesive, dezvoltîndu-se apoi în fiecare organism și în mod specific în raport cu diferitele contacte ale acestor numeroși factori din mediul ambiant.

În aceste condiții se poate vorbi de o imunitate înăscută sau naturală și dobîndită cu sau fără ajutorul unor vaccinuri și de o imunitate specifică sau nespecifică, sau de o imunitate restrînsă, dacă ne referim numai la apărarea îndusă asupra agresiunii de origine infecțioasă.

Se cunoaște și o imunitate generală sau locală, precum și o imunitate tisulară sau umorală.

Sistemului imunitar îi revine astfel rolul primordial de a realiza acel comportament necesar organismului de a-și păstra integritatea sa și de a fi ferit pe cît posibil de acțiunea agresivă a diferiților agenți microbieni, virali, parazitari, pulberi, droguri, substanțe chimice, vegetale, animale, alimentare etc.

Apărarea organismului se realizează prin numeroase mijloace ce intervin hotărîtor pentru a-i conferi această însușire, sistemul imunitar fiind format din diferite organe și celule cu structuri și funcții bine definite, precum și din unele proteine sintetizate, circulante sau de la nivelul altor umori sau țesuturi, destinate acestui scop.

Filo și ontogenetic, apariția sistemului imunitar și dezvoltarea răspunsului imun coincid cu apariția timusului, a țesutului limfoid organizat și a limfocitelor circulante, profilîndu-se din acest punct de vedere un *sistem celular al imunității*, denumit și macrofagic, alături de *sistemul celulelor limfocitare*.

În afara unor mijloace nespecifice, sistemul imunitar își exercită acțiunea sa protectivă cu ajutorul acestor celule specializate, care de fapt alcătuiesc *sistemul celular imunocompetent* ce aparține țesutului limfoid, prin intermediul lui realizîndu-se apărarea specifică a organismului.

Sistemul celular macrofagic și cel al limfocitelor circulante, acționînd independent sau în cooperare, intervin în toate procesele de apărare și de răspuns imunologic, limfocitul mic constituindu-se ca elementul principal al apărării imunologice, după cum timusului îi revine rolul dominant, încă din perioada fetală și într-o bună parte în cursul copilăriei, în dezvoltarea competenței

Scanned with OKEN Scanner

imunologice a sistemului imunitar, de a diferenţia ce îi este străin de ceea ce îi este propriu organismului, respectiv *non-self*-ul de *self*.

Celulele imunocompetente au o origine comună, fiind reprezentată de către celulele stem din măduva osoasă care în cursul perioadei embrionare apar sub forma unor insule primitive în sînge, sacul vitelin, apoi în ficat şi în măduva osoasă, migrînd din măduvă spre organele limfoide primare reprezentate de către timus şi echivalenţii bursei lui Fabricius, respectiv măduva osoasă, ţesutul limfoid al intestinului, amigdalelor etc.

Timusul apărînd ca prim organ limfoid al fătului, încă din a doua săptămînă de viaţă intrauterină cînd sînt elaborate şi primele limfocite, reprezintă de fapt şi centrul de formare al celulelor imunocompetente ce vor migra apoi în cursul celei de a 20—21-a săptămîni de viaţă intrauterină la nivelul organelor limfoide, splinei şi ganglionilor limfatici.

La naştere, sistemul imunitar al nounăscutului la termen este bine dezvoltat, perioada neo-natală constituindu-se ca o etapă fundamentală în inducerea şi dezvoltarea răspunsului imun, cînd sub influenţa permanentă a stimulilor antigenici pătrunşi în organism are lor maturarea imunologică a organelor limfoide secundare, condiţionată de dezvoltarea foliculilor corticali şi ai centrilor germinativi şi apariţia plasmocitelor în medulara ganglionilor, primele plasmocite apărînd între a 2-a şi a 4-a săptămînă de la naştere la nivelul ţesutului limfoid intestinal.

Activitatea sistemului imunitar este condiţionată de existenţa a două tipuri de răspuns imun, *celular* şi *umoral*, bine diferenţiate, dar cu secvenţe asemănătoare în derularea etapelor lor de dezvoltare, răspunsuri dependente celor două populaţii de limfocite T şi B, provenite din timus şi respectiv organele echivalente bursei lui Fabricius.

Cooperarea dintre aceste două tipuri de răspuns se integrează într-o unitate funcţională caracteristică sistemului imunitar, exprimînd pe de o parte trăsătura comună a originii celor două familii de limfocite, precum şi a unor aspecte comune de patologie, iar pe de altă parte marea variabilitate a răspunsurilor patologice posibile prin factori etiologici comuni, în raport cu alterările survenite în secvenţele fiecăruia din aceste răspunsuri imune.

Răspunsul imun de tip celular se realizează prin intermediul limfocitelor T, celule specifice ale complexului celular imunitar, cu rol de transmitere a mesajului de reactivitate imună, a memoriei imunologice spre limfocitele B, pe care le şi activează odată cu sensibilizarea lor specifică, limfocitele T intervenind prin mecanisme complexe şi în reglarea sintezei anticorpilor.

Limfocitele T timodependente, reprezentate de o populaţie de celule cu viaţă scurtă şi o populaţie de celule cu viaţă lungă care îşi păstrează memoria imunitară, concură astfel la dezvoltarea imunităţii celulare, a hipersensibilităţii întîrziate, la fenomenul de respingere a grefei, precum şi a ţesuturilor rezultate din diferite alterări virale.

Prin intermediul membranei lor celulare, capabilă să identifice un antigen, limfocitele T proliferînd în celule tinere plastice, acestea vor elibera unele substanţe proteice, denumite limfokine, cu acţiune citotoxică faţă de celulele străine.

Totodată, limfocitele T la suprafaţa lor conţin şi ele imunoglobuline de membrană, ce acţionează ca anticorpi celulari sesili, capabili să capteze antigenele din cadrul reacţiilor imune.

Celulele blastice revenind ca limfocite mici, vor rămîne sensibile la antigenii respectivi, după cum limfocitele T sensibilizate vor deţine capacitatea de a provoca proliferarea şi transformarea limfocitului B în plasmocit.

În cadrul proceselor de apărare celulară faţă de acţiunea agresivă a virusurilor, un loc important îl deţine şi **interferonul**, secretat de către celula vie infectată şi preluat de către celulele sănătoase ce vor sintetiza proteina antivirală selectivă, interferonul păstrînd o specificitate de specie şi nu faţă de virusurile infectante.

Fără a face parte din sistemul imun, prin acţiunea sa imediată, interferonul uşurează intervenţia protectivă a anticorpilor antivirali induşi după o perioadă de la contactul infectant viral.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul imun de tip umoral este caracteristic limfocitelor B, dobîndit prin intermediul plasmocitelor derivate din limfocitele B specifice, plasmocitele fiind celulele secretante ale imunoglobulinelor, substanţe proteice policatenare cu acţiune de anticorpi şi caractere speciale capabile să determine răspunsul imun umoral specific.

În acest cadru se realizează apărarea umorală specifică prin intermediul imunoglobulinelor rezultate din contactul plasmocitelor cu antigenele exogene pătrunse în organism.

Imunoglobulinele, sau anticorpii specifici, sînt substanţe proteice cu o structură şi proprietăţi bine definite, rolul lor esenţial constînd din anihilarea, într-un viitor contact, prin mecanisme de cuplare şi blocare, a acestor antigene.

Sinteza anticorpilor, se realizează printr-un şir de procese ce parcurg trei etape distincte, constînd într-o primă etapă din recunoaşterea şi captarea antigenului, caracteristică fagocitozei, căreia îi urmează etapa în care are loc mobilizarea, transformarea şi multiplicarea celulelor imunocompetente, cînd sub acţiunea antigenului exogen aceste celule se transformă în plasmocite, pentru ca apoi, în cea de a treia etapă, celulele derivate din limfocitul B să elaboreze anticorpii specifici necesari anihilării antigenelor respective.

Fagocitoza, exercitată prin intermediul polinuclearelor şi monocitelor circulante şi a celulelor macrofage ale sistemului reticulo-endotelial, se realizează de asemenea prin derularea unor secvenţe, condiţionate de capacitatea fagocitelor de a recunoaşte iniţial ceea ce este propriu sau nu organismului, înglobînd şi distrugînd apoi, prin intermediul unor enzime, ce-i este străin organismului, moment cînd se produce şi informarea antigenică transmisă şi altor celule imunocompetente.

Fagocitoza ca şi sinteza imunoglobulinelor se dezvoltă şi se maturizează, după naştere, în cursul primilor ani de viaţă, deşi aceste activităţi sînt posibile din perioada fetală.

Capacitatea fagocitară şi transferul mesajului antigenic către celulele imunocompetente la nou-născut şi la sugarul mic şi îndeosebi la prematuri sînt mai reduse, iar sinteza anticorpilor specifici se desfăşoară sub efectul contactelor antigenice în ritmuri diferenţiate şi cu praguri eficiente, în mod particular fiecărei clase de imunoglobuline, existînd după perioada de sugar mic o etapă critică, lipsită de apărarea umorală imunitară specifică, datorită insuficienţei sintezelor proprii de anticorpi şi a degradării IgG dobîndite prin transfer placentar.

Unele aspecte mai importante privind clasele de imunoglobuline, biosinteza, structura, funcţiile şi proprietăţile lor, precum şi unele particularităţi întîlnite la copil au fost prezentate într-un capitol anterior, în cadrul patologiei metabolismului proteic, odată cu descrierea unor afecţiuni legate de unele anomalii ale proteinelor serice.

Apărarea organismului se realizează şi prin intermediul unor *factori şi sisteme nespecifice,* din rîndul cărora sînt de amintit lizozimul, opsoninele, sistemul complementului sau complementul seric şi sistemul properdinic.

Lizozimul, o proteină cu greutate moleculară mică, întîlnită în sînge şi în aproape toate umorile şi ţesuturile, ca şi în celulele cu proprietate fagocitară, precum şi în laptele matern, dar mai ales în colostru, este una din cele mai importante substanţe bactericide, cu acţiune netă asupra florei gram pozitive şi chiar asupra unor virusuri, pe care o sintetizează organismul uman, intervenind asupra diferitelor microorganisme prin desfacerea complexelor mucopolipeptidice ale membranelor lor şi potenţarea acţiunii de formare a apei oxigenate din cursul fagocitozei.

Opsoninele, apreciate totuşi ca anticorpi serici, unele specifice şi nespecifice, termolabile şi termostabile, sînt substanţe conţinute în ser cu rol de a uşura, în colaborare cu primele fracţiuni ale complexului, aderarea microorganismelor de fagocite şi neutralizarea astfel a antigenelor locale de la suprafaţa peretelui microbian ce se opun fagocitozei, favorizînd totodată, pe lîngă desfăşurarea acestor procese şi creşterea capacităţii de combinare a anticorpilor cu antigenele microbiene.

Din rîndul lor, opsoninele termolabile sînt cele mai active şi importante, originea lor fiind legată de IgM. În aceste condiţii titrul

Scanned with OKEN Scanner

lor este mai scăzut la nou-născutul la termen şi foarte scăzut la prematuri, ca şi activitatea lor mai ales faţă de germenii gram negativi, producţia lor activă înregistrîndu-se după perioada de sugar mic.

Sistemul complementului, denumit şi complementul seric, se conturează ca un factor imunologic esenţial, acţionînd ca mediator împreună cu unii anticorpi în procesele imunitare, dar mai ales în apărarea antiinfecţioasă.

Este format dintr-un complex de 9 fracţiuni proteice termolabile, identificate pînă în prezent, notate de la C_1 la C_9, fracţiunea C_1 fiind compusă la rîndul ei din 3 subunităţi, respectiv C_{1q}, C_{1r} şi C_{1s}.

Complementul seric reacţionează prin intermediul fracţiunilor sale, cu complexele antigen-anticorp, sau cu alte agregate macromoleculare şi celule sensibilizate la anticorpi, printr-o serie de reacţii în cascadă, în cadrul cărora pe primul plan se situează activarea succesivă a acestor fracţiuni, de la prima pînă la ultima dintre ele, dovedind astfel o mare capacitate enzimatică, cu acţiune citolitică asupra membranei celulelor străine.

Activarea complementului seric poate fi determinată în mod direct prin intermediul complexului antigen-anticorp, cu fixarea lui de către imunoglobulinele G şi M, sau altern, prin intermediul sistemului properdinic, care poate să aibe loc şi în absenţa anticorpilor, pornindu-se de la fracţiunea C_3 şi scurtcircuitarea fracţiunii C_4.

Totodată, în condiţiile unui echilibru bine păstrat, în serul organismului sînt prezenţi şi unii factori inhibitori ai fracţiunii C_1 care pot neutraliza astfel activitatea acestui sistem.

Complementul seric dovedeşte o acţiune bactericidă bine definită, mai ales asupra florei gram negative, conferind prin fixarea fracţiunilor sale pe membranele celulare o imunodependenţă a acestora faţă de leucocite sau alte fagocite.

O parte din fracţiunile complementului au şi proprietăţi imunotactice, după cum ele mai pot elibera şi histamina din celulele în care este blocată, cum ar fi mastocitele, polinuclearele bazofile sau trombociţii.

În consecinţă, complementul seric deţine un rol esenţial în unele răspunsuri faţă de acţiunea agresivă a unor agenţi infecţioşi, mediate prin aderenţa specifică anticorp-antigen, în bacterioliza lor imună, în accelerarea fagocitozei şi distrugerea intracelulară a virulenţei microorganismelor, după cum intervenţia sa poate fi recunoscută şi prin modificarea permeabilităţii şi a tonusului vascular, caracteristice proceselor inflamatorii.

Dintre toate fracţiunile sale, în sînge se găseşte în cea mai mare cantitate fracţiunea C_3, fracţiune de altfel cu valoare în clinică şi pentru determinarea nivelelor serice ale complementului. Concentraţia sa este proporţională cu activitatea hemolitică a serului proaspăt, pragurile serice scăzute ale fracţiunii C_3 rezultînd din fixarea sa pe complexele antigen-anticorp din cadrul diferitelor procese inflamatorii ale organismului din cadrul glomerulonefritelor, bolii serului, al colagenozelor etc., sau în condiţiile unor deficite legate de sinteza acestei fracţiuni.

În general, fracţiunile complementului sînt foarte labile şi au o semiviaţă foarte scurtă, fracţiunea C_3 denumită şi *Beta*-C_1-globulină fiind cea mai stabilă.

La nou-născut şi în perioada de sugar mic nivelele serice ale complementului sînt scăzute, iar la prematuri foarte scăzute, sinteza fracţiunilor sale petrecîndu-se independent de stimulul antigenic.

Sistemul properdinic deţine un rol de asemenea important în apărarea organismului faţă de agresiunea infecţioasă, cu deosebire în condiţiile unui răspuns precoce din partea acestor procese, activînd în mod altern, în absenţa chiar a anticorpilor, sistemul complementului, respectiv fracţiunile sale C_3 şi C_5.

Format dintr-un sistem enzimatic complex activat sub acţiunea unor componente chimice ale endotoxinelor, membranelor celulare, sau a unui complex imun, sistemul properdinic este reprezentat de *properdină*, o proteină serică cu acţiune antimicrobiană, bactericidă mai ales asupra florei gram negative, dar şi cu acţiune antivirală şi opsonizantă.

Activarea sistemului properdinic şi apoi a fracţiunilor complimentare, realizată prin

Scanned with OKEN Scanner

intermediul celor două enzime caracteristice fracțiunilor C_3 și respectiv C_5 implică intervenția și a altor factori cum sînt factorul B și factorul D, a unei fracțiuni proteice a complementului, C_{3b} și a ionilor Mg sau Ca, fiind obligatorie formarea inițială a C_{3b} pentru ca properdina să poată acționa pe calea alternă.

Sinteza properdinei în organismul uman este posibilă din ultimele săptămîni fetale, nivelele sale serice fiind foarte scăzute la prematuri și aproape în limite normale la nou-născutul la termen și sugarul mic, ca după această perioadă să fie asemănătoare valorilor întîlnite la adult.

Datorită posibilităților sale de intervenție foarte timpurie în procesele de apărare nespecifică a organismului, înainte încă de formarea anticorpilor, sistemul properdinic se constituie ca un factor protectiv antiinfecțios foarte important mai ales pentru sugar.

Răspunsul imunologic față de acțiunea agresivă a factorilor exogeni se realizează în raport cu diversitatea mecanismelor, structurilor și sistemelor de apărare, precum și cu modalitățile de intervenție ale acestor factori, în mod variat, prin mijloace specifice și nespecifice, locale și generale, imediate și în timp.

Capacitatea de răspuns imunitar sau imunologic apare astfel condiționată, pe de o parte, de particularitățile prin care factorii agresivi intervin în desfășurarea acestui răspuns, iar pe de altă parte, de posibilitățile pe care le deține sistemul imunitar, întregul sistem de apărare al organismului, în declanșarea mecanismelor sale protective pentru a fi cît mai eficiente, existînd din acest punct de vedere pe parcursul vieții continue modificări ale acestor mijloace și relații induse atît de către diferiții factori agresivi, cît și de către schimbările petrecute în însăși sistemul imunitar.

Paralel cu dezvoltarea sistemului imunologic prin care de fapt organismul tinde să-și dobîndească apărarea necesară față de acțiunea agresivă a numeroșilor factori exogeni, în cadrul acestor răspunsuri, se dezvoltă și unele reacții de sensibilizare, o categorie de anticorpi fiind capabili de a produce prin proprietățile lor biologice o hipersensibilitate de tip anafilactic și atopic.

Atunci cînd capacitatea răspunsului imunitar nu este suficientă de a distruge factorii microbieni și de a asigura astfel protecția necesară organismului, pe plan clinic aceste aspecte se transpun sub forma unor stări infecțioase mai mult sau mai puțin severe, iar la sugar adeseori foarte grave, după cum, în condițiile dezvoltării hipersensibilizării, pot avea loc reacții imunologice cu caracter de asemenea patologic, întîlnite în cadrul dezordinilor alergice și al bolilor imune complexe.

Răspunsul imunologic, în condiții firești și în cele mai multe din cazuri, se caracterizează într-o primă etapă prin *procesele inflamatorii nespecifice* locale, pe care le declanșează, constînd din migrarea polinuclearelor și apoi a celulelor monocitare, hiperemia capilarelor și venulelor, infiltrarea exudativă cu proteine plasmatice a țesuturilor agresionate și formarea de trombusuri mici pentru localizarea proceselor infecțioase.

Intensitatea proceselor inflamatorii, după C. A. Janeway este condiționată de agentul agresor și statusul imunologic al copilului, precum și de vîrsta sa.

În cursul proceselor inflamatorii cronice, mai ales cînd hipersensibilizarea deține un loc important, acestor modificări li se alătură și cele caracteristice de ordin granulomatos.

La sugar, manifestările inflamatorii locale sînt mai puțin intense, după cum la nounăscut migrarea polinuclearelor este predominată de către eozinofile.

Manifestările generale din cursul proceselor inflamatorii, mai ales în faza lor acută, sînt dominate de : febră, creșterea fibrinogenului și respectiv a V.S.H., a altor proteine plasmatice cu rol deosebit în procesele de apărare ca *alfa*-1-antitripsina, complementul seric și mai ales fracțiunea sa C_3, proteina C-reactivă, *alfa*-2 globulinele, precum și a elementelor figurate ce intervin de asemenea în procesele de apărare.

Depășindu-se această etapă, activitatea sistemului imunologic se angajează apoi și în desfășurarea mecanismelor sale specifice, fundamentale de apărare, prin intermediul

Scanned with OKEN Scanner

răspunsului imunologic specific umoral şi tisular.

Odată cu derularea răspunsului imunocompetent capabil să determine o imunitate specifică, are loc, aşa cum s-a mai arătat, şi inducerea, alături de răspunsul imunologic specific, şi a mecanismelor de hipersensibilizare, modificările biochimice survenite în cadrul reacţiilor de hipersensibilizare constituindu-se drept factorul esenţial de declanşare a diferitelor tulburări fiziopatologice şi clinice din cursul diferitelor dezordini de origine alergică.

Reacţiile hiperergice sînt de o mare diversitate, iar modul de manifestare al bolilor alergice foarte variat, în declanşarea lor intervenind factori ce participă şi în procesele prin care se dobîndeşte imunitatea, cum ar fi anticorpii, răspunzători de reacţii hiperergice imediate, celulele macrofage, leucocitele şi limfocitele, limfocitele angajînd reacţii mai lente, de tip întîrziat.

Sînt descrise 5 tipuri de reacţii hiperergice şi anume: *reacţia de tip I*, anafilactică sau reaginică, în cadrul căreia după o primă etapă de reactivare a limfocitului T şi de modificare apoi a limfocitului B sub acţiunea unor alergeni, se declanşează conflictul şi răspunsul corespunzător dintre aceştia şi IgE, denumite şi reagine sau anticorpi homocitotropi; *reacţiile de tip II*, sau citotoxice, în care reacţiile antigen-anticorp, anticorpul fiind fixat specific pe antigen, afectează citotoxic celula sau membrana bazală prin diferite mecanisme la care participă şi sistemul complementului sau celulele K; *reacţiile de tip III* sau cele mediate de complexe imune toxice, în cadrul cărora complexele antigen-anticorp formate, fixînd complementul şi activîndu-l secvenţial, au o acţiune toxică pentru structurile organismului; *reacţia de tip IV*, reacţie întîrziată, de hipersensibilizare mediată de celule, în care rolul determinant îl deţine limfocitul T sensibilizat de antigenul prezent pe suprafaţa lui, capabil astfel să elibereze substanţe active şi să determine o hipersensibilizare celulară însoţită şi de modificări histopatologice importante; precum şi *reacţia de tip V*, de hiperergie prin citostimulare, ale cărei mecanisme de stimulare sînt asemănătoare cu cele de inducere a sensibilizării limfocitului mic şi care, acţionînd prin fixarea anticorpilor în anumite locuri specifice ale membranei celulare, pot angaja modificări locale de membrană şi formarea de auto-anticorpi.

În apărarea organismului nu trebuie neglijată nici participarea deosebită a tegumentelor şi mucoaselor sale, care se opun astfel pătrunderii numeroşilor factori exogeni, rolul lor îmbrăcînd un caracter predominant mecanic, dar a căror permeabilitate este mult mai mare la sugar cu cît vîrsta lui este mai mică.

Permeabilitatea mai crescută a tegumentelor în perioada de sugar şi cu deosebire la nou-născut şi sugarul mic este favorizată de însăşi structura lor histologică incomplet dezvoltată, precum şi de *p*H-ul lor mai crescut, aproape de limitele valorilor neutre, consecutiv deficitului secretor al glandelor sudoripare.

Protecţia conferită de către mucoase nu se realizează numai prin mecanisme mecanice. În apărarea lor locală intervin cu o deosebită competenţă şi o mare eficienţă sistemul limfatic, distribuit în mod strategic tractului respirator, digestiv şi genito-urinar, precum şi unele secreţii proprii ale mucoaselor, cu proprietăţi protective de asemenea de o deosebită valoare, din rîndul cărora un loc important îl deţin imunoglobulinele A de suprafaţă sau secretorii.

În apărarea mucoaselor, prin intermediul IgA secretorii, se realizează o imunitate locală de o mare valoare faţă de acţiunea agresivă a unor agenţi infecţioşi, îndeosebi pentru mucoasele tractului respirator şi digestiv, ale conjunctivelor şi vaginului.

Capacitatea de apărare a mucoaselor nu este aceiaşi la toate vîrstele, insuficienta ei dezvoltare din cursul primului an de viaţă antrenînd o etapă critică în apărarea organismului, mai ales a sugarilor alimentaţi artificial, IgA secretorii şi lizozimul fiind prezente în laptele matern, precum şi a celor cu sindrom de malnutriţie.

După această sumară trecere în revistă a unor aspecte particulare privind sistemul imunologic şi mecanismele sale de intervenţie în declanşarea şi asigurarea unei apărări eficiente a organismului prin care de fapt îşi exercită rolul său protectiv, în conti-

Scanned with OKEN Scanner

fluare vor fi prezentate cele mai semnificative stări patologice survenite în desfășurarea activității acestui sistem și întîlnite la copil.

Sistematizarea acestor afecțiuni în raport cu tulburările fundamentale ale mecanismelor de apărare ne poate conduce în mod schematic la împărțirea lor în mai multe categorii și anume : a bolilor determinate de unele deficite imunologice și a celor în care are loc o producție anormală de anticorpi, dezordinile alergice constituindu-se totuși ca o unitate separată, legată în cea mai mare măsură de atopie.

Un loc aparte îl dețin și bolile sistemului celular al imunității, dezbătute în cea mai mare parte în cadrul patologiei sîngelui și al bolilor metabolice, din rîndul cărora fac parte : bolile și sindroamele prin reticuloproliferări reactive, cele prin reticulolimfoproliferări maligne și de graniță, sau reticulopatiile de încărcare dismetabolică din rîndul unor anomalii metabolice înăscute.

Și bolile însoțite de o producție anormală de anticorpi, grupate în boli autoimune și boli însoțite de apariția unui component M, cu caracter benign sau malign, după clasificația prezentată de D. Colița, prin particularitățile lor de afectare a diferitelor aparate și sisteme, precum și a modalităților lor de manifestare, au fost prezentate, cel puțin o parte din ele, în unele capitole din volumele 2 și 3 (vezi bolile reumatismale, alte boli ale țesutului conjunctiv, unele boli ale aparatului digestiv și renal și bolile sîngelui).

În spațiul restrîns ce urmează ne vom referi în continuare numai asupra unor boli determinate de unele deficite imunologice și unele dezordini alergice care nu au fost încă discutate, precizînd că o parte din afecțiunile prin deficite imunologice cum sînt cele legate de deficitele unor proteine serice au fost descrise în capitolul anterior destinat bolilor de metabolism, iar astmul bronșic în volumul 2 la pag. 109.

Bolile prin deficit imunologic

Din această categorie fac parte acele afecțiuni ale sistemului imunitar determinate de unele anomalii înăscute sau dobîndite în mecanismele de apărare care antrenează în principal o scădere semnificativă și chiar lipsa unora din aceste mijloace de apărare antiinfecțioasă, transpunîndu-se clinic prin complicațiile lor infecțioase grave și repetate.

Astfel, consecutiv naturii lor, bolile prin deficit imunologic pot fi *congenitale* de origine genetică, sau *dobîndite*, respectiv primare sau secundare, iar în raport cu afectarea mecanismelor răspunsurilor imune ele *pot interesa imunitatea specifică*, umorală și/sau celulară, asigurată prin sistemul limfoid, sau *cea nespecifică*, realizată prin intermediul activității granulocitelor și macrofagelor, precum și al sistemului complementar.

Din **rîndul formelor primare** al *bolilor legate de imunitatea specifică*, reprezentată de deficitele sistemului limfocitar, *predominînd asupra răspunsului imunitar celular*, fac parte acele afecțiuni în care sînt alterate dezvoltarea sau chiar maturarea populației de limfocite T, fără a fi interesată însă sinteza imunoglobulinelor, respectiv formarea anticorpilor și activitatea lor.

Cele mai semnificative dintre aceste afecțiuni, denumite și timodependente, sînt aplazia timică și a paratiroidelor sau sindromul DiGeorge, displazia timică sau sindromul Nezelof, hipoplazia timică, o formă cu defecte imunitare incomplete, precum și deficitul în *inozin-fosforilază*, anomalie autozomală recesivă de curînd descrisă și extrem de rară.

Bolile determinate de deficitele predominente ale *răspunsului imunitar umoral* pot fi grupate în boli prin deficit umoral global, din rîndul cărora forma cea mai reprezentativă este exprimată de absența limfocitului B întîlnită sub denumirea de agamaglobulinemie sau boala Bruton și în boli cu deficite umorale parțiale privind IgA și M,

Scanned with OKEN Scanner

izolate sau asociate. Aceste afecţiuni au fost descrise de fapt într-un capitol anterior, în cadrul unor boli de metabolism legate de anomaliile unor proteine circulante, asupra cărora nu mai revenim.

Un loc aparte prin marea lor gravitate îl deţin *deficitele imunitare mixte* privind atît imunitatea celulară cît şi cea umorală din rîndul acestor anomalii făcînd parte un grup heterogen de boli ce au comună însă o simptomatologie şi o evoluţie foarte severe.

Se mai descriu şi unele *deficite imunitare complexe*, în care sînt cuprinse : sindromul Syllaba-Henner, predominat de unele anomalii neurovasculare, din care cauză mai este denumit şi sindromul cu ataxie-teleangiectazie; sindromul Wiscott-Aldrich în care deficitului mixt parţial i se asociază o trombopenie şi eczema ; deficitul imunitar cu nanism şi membre scurte ; precum şi candidioza cronică cu deficit celular selectiv.

Bolile prin deficite ale răspunsului imunitar nespecific sînt cuprinse de asemenea într-o varietate de entităţi, corespunzătoare diferitelor anomalii calitative şi cantitative înăscute ale sistemului fagocitar sau ale celor legate de activitatea sistemului complementului.

Deficitele imunologice secundare survin în numeroase afecţiuni capabile să angajeze disfuncţii semnificative în activitatea sistemului imunologic, afectînd mecanismele de răspuns imunitar celular şi/sau umoral prin inhibarea dezvoltării şi maturării limfocitelor T şi B, a granulopoiezei, sau prin pierderi marcate de limfocite, precum şi prin angajarea unor carenţe proteice însemnate determinate fie de către un aport proteic insuficient, fie de către unele pierderi mari de proteine şi de imunoglobuline.

Din rîndul acestor afecţiuni, descrise în cea mai mare parte în diferite capitole, fac parte tumorile timice, bolile proliferative maligne ale ţesutului limfoid şi hematopietic sau alte cancere, unele boli metabolice, sarcoidoza, unele infecţii cronice ca lepra, dar mai ales cele parazitare sanguine, sindromul de malnutriţie prin diferite cauze, enteropatiile cu pierderi mari proteice, fistulele intestinale, limfangiectazia intestinală, sindromul nefrotic, eczema sau alte boli cutanate, arsurile întinse etc.

În această categorie de forme secundare sînt cuprinse şi deficitele imunologice provocate de acţiunea deprimantă asupra răspunsului imun de către unele medicamente din rîndul cărora fac parte medicaţia imunosupresivă şi citostatică, antimetaboliţii şi cea cortizonică.

Modalităţile clinice de manifestare ale diferitelor deficite imunologice primare sau secundare, recunoscînd o scădere semnificativă a capacităţii de apărare a organismului, se trădează prin infecţii repetate şi grave, severitatea şi natura lor fiind condiţionate de intensitatea şi modalităţile de afectare ale răspunsurilor imunologice. Astfel, microorganisme cu patogenitate foarte mică sau nepatogene pot deveni foarte agresive, constituindu-se drept factori de temut pentru toate vîrstele, amintind din rîndul lor unii germeni gram negativi, diferite virusuri cum este virusul citomegalic, unii paraziţi ca pneumocistis carinii, sau unele micoze.

Dintre infecţiile cele mai frecvente sînt de notat cele de căi respiratorii, otice şi digestive, acestea din urmă îmbrăcînd aspectul unei diarei trenante ce poate angaja şi unele tulburări dispeptice de tipul unui sindrom de maldigestie, după cum în cursul evoluţiei lor, deficitele înăscute compatibile cu viaţa pot antrena şi o întîrziere importantă în dezvoltarea copilului.

BOLI PRIN DEFICITE ÎNNĂSCUTE ALE IMUNITĂŢII SPECIFICE

Cum unele deficite înnăscute ale sistemului imunologic privind imunitatea specifică umorală au fost descrise, în continuare ne vom referi numai asupra unora din afecţiunile determinate de către deficitele predominente ale imunităţii celulare şi de cele imunitare mixte şi grave.

BOLI ALE IMUNITĂŢII SPECIFICE CELULARE

Denumite şi timodependente, aceste afecţiuni sînt foarte rare, rezultînd ca urmare a unor anomalii ce angajează absenţa sau un

Scanned with OKEN Scanner

deficit marcat al dezvoltării populației de limfocite T, a răspunsului imunitar celular, sinteza normală a imunoglobulinelor fiind posibilă, ca și răspunsul global al producției de anticorpi.

Din rîndul acestor afecțiuni fac parte sindromul DiGeorge, hipoplazia timică, sindromul Nezelof, precum și deficitul în *inozin-fosforilază*.

Sindromul DiGeorge. Cunoscută mai de grabă sub denumirea de *aplazia congenitală a timusului și paratiroidelor*, această afecțiune este descrisă de curînd de cel ce-i poartă și numele, înregistrîndu-se ca o embriopatie foarte rară, cu etiologie necunoscută dar cu o anumită incidență familială posibilă, caracterizată de absența congenitală a timusului și a paratiroidelor, organe cu origine embriologică comună.

Alături de aceste anomalii, inconstant mai pot fi întîlnite și alte malformații cum sînt mai ales cele cardio-vasculare, din rîndul cărora cu o oarecare predominență sînt citate tetrada Fallot sau unele defecte septale, precum și unele anomalii dismorfice ca hipertelorismul, micrognatismul și implantarea vicioasă a urechilor.

Boala este întîlnită în egală măsură atît la fete cît și la băieți, manifestîndu-se printr-un debut precoce, din perioada neonatală, prin semnele caracteristice ale unei insuficiențe paratiroidiene.

Astfel, pe primul plan se vor situa convulsiile hipocalcemice, a căror prezență survenită în această perioadă pe fondul unor anomalii congenitale impune cercetarea mai atentă a bolii.

Deficitul imun, determinat de absența dezvoltării și maturizării limfocitelor T, poate fi recunoscut indirect prin asocierea foarte devreme a infecțiilor grave bacteriene, virale, parazitare sau micotice, greu de stăpînit, dominate de flora gram negativă, virusul citomegalic, pneumocystis carinii sau micoze, sub forma unor septicemii, meningite grave sau a unor pneumopatii severe.

Acest deficit imunitar este de fapt incompatibil cu viața, gravitatea și severitatea evoluției bolii fiind agravate totodată și de către insuficiența paratiroidiană cu care se asociază, precum și de către malformațiile mai ales cardio-vasculare însoțitoare.

În cele mai multe cazuri decesul se înregistrează foarte devreme, în primele luni de viață, copiii ce depășesc această vîrstă fiind subordonați în continuare acelorași riscuri, precum și unei întîrzieri marcate a dezvoltării lor.

Diagnosticul bolii se precizează prin punerea în evidență a hipoparatiroidismului, precum și a deficitului imunitar specific celular.

Cu ajutorul unor investigații radiologice poate fi uneori evidențiată anomalia timică, după cum scăderea activității epiteliului timic poate fi remarcată prin scăderea semnificativă a factorilor serici timici, pe cînd insuficiența paratiroidiană se exteriorizează biologic prin scăderea însemnată a calcemiei cu creșterea fosforemiei și scăderea serică caracteristică a nivelelor parathormonului.

Deficitul imunitar celular specific poate fi precizat cu ajutorul unor investigații hematologice și de ordin imunologic.

Cum imunitatea specifică umorală nu este afectată, nivelele serice ale imunoglobulinelor vor fi păstrate în limite normale, corespunzător vîrstei copilului. În schimb, va putea fi pusă în evidență o scădere foarte marcată a numărului de populații de limfocite T, cu valori sub 5% a numărului de rozete E, precum și o creștere a numărului populațiilor de limfocite B, după cum culturile de limfocite de la acești copii, în prezența unor extrase timice sau de factor timic, vor angaja o creștere semnificativă a numărului de rozete E.

Examenele biopsice ale ganglionilor limfatici, diminuați de altfel mult de volum, vor remarca sărăcia celulară a zonei lor timodependente și integritatea cortexului periferic.

Testele privind explorarea imunității specifice celulare ce pot fi efectuate la aceste vîrste vor fi întotdeauna alterate. Astfel, hipersensibilitatea întîrziată este absentă, limfocitele din sîngele acestor bolnavi răspund slab la stimularea in vitro cu fitohemaglutinină și ser antilimfocitar, iar sinteza limfochinazelor este defectuoasă, ca și proliferarea limfoblastică în prezența unor mitogene nespecifice.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia acestei boli, aşa cum s-a arătat, este severă, tratamentul ei adresîndu-se unor măsuri ce vizează combaterea hipoparatiroidismului, a complicaţiilor infecţioase şi a celor legate de eventualele anomalii însoţitoare cum ar fi insuficienţa cardiacă din cursul malformaţiilor cardio-vasculare.

Pentru corectarea deficitului imunologic, se poate recurge la transplantul de ţesut timic de făt sub vîrsta de 12 săptămîni fetale, rezultatele obţinute în unele cazuri fiind încurajatoare.

Efectuarea de transfuzii cu sînge neiradiat acestor copii implică riscurile grave ale unor reacţii de respingere.

Hipoplazia timică. În cadrul acestui sindrom sînt cuprinse de fapt formele mai puţin grave ale sindromului DiGeorge în care deficitul imunitar este incomplet, datorită prezenţei sporadice a unor formaţii mici de ţesut timic normal, oprite în migrarea lor la un anumit nivel, factorii timici putînd fi astfel puşi în evidenţă în ser în cantităţi variabile, dar reduse.

Hipoplazia timică se însoţeşte în mod obişnuit şi de hipoplazia paratiroidelor, după cum adeseori i se asociază şi unele malformaţii cardio-vasculare.

Manifestările clinice prin care se face cunoscută hipoplazia timică sînt asemănătoare sindromului DiGeorge, dar mult mai şterse, putîndu-se astfel întîlni cu o frecvenţă variabilă manifestările unei tetanii hipocalcemice, precum şi unele infecţii cu caracter recurent, determinate de diferite microorganisme.

Evoluţia bolii este de mai lungă durată, decesul survenind mai tîrziu, după perioada de sugar, în raport cu intensitatea deficitului imunitar şi severitatea anomaliilor cardio-vasculare.

Conduita terapeutică în hipoplazia timică este subordonată aceloraşi obiective din sindromul DiGeorge, recurgîndu-se, pentru corectarea deficitului imunologic la administrarea de extrase timice sau chiar transplantul de ţesut timic.

Sindromul Nezelof. Cunoscut sub denumirea de *displazia timică cu imunoglobuline normale* sau de *aplazia limfocitară*, este de asemenea descris destul de curînd şi încadrat ca o eredopatie autozomală recesivă ce afectează deopotrivă ambele sexe.

Afecţiunea este rar întîlnită, debutînd din perioada de sugar prin manifestările caracteristice ale unor infecţii de căi respiratorii şi ale unei diarei de obicei trenante.

Infecţiile întîlnite pot fi determinate de diferite microorganisme, predominînd unele virusuri, pneumocystis-ul carinii, sau unele micoze, după cum ele pot afecta nu numai căile respiratorii şi să îmbrace forme foarte severe cu caracter recurent.

Concomitent se instituie şi o întîrziere marcată a dezvoltării copilului prin instalarea unei distrofii progresive.

De obicei boala are o evoluţie nefavorabilă, moartea survenind în anii următori.

Această afecţiune se datorează în principal unui deficit imunologic înăscut, foarte marcat, din partea răspunsului specific celular şi uneori al unui deficit parţial umoral, secundar probabil unor anomalii petrecute în cooperarea limfocitelor T, fiind vorba astfel de o hipoplazie sau aplazie timică însoţită şi de o atrofie sau hipotrofie limfoidă, periferică, cu limfopenie tardivă şi prezenţa plasmocitelor în unii centri germinativi, alături de care nivelele plasmatice ale imunoglobulinelor pot fi normale sau scăzute, iar producţia de anticorpi diminuată.

În evoluţia bolii uneori însă poate fi întîlnită şi o poliadenopatie cu splenomegalie chiar, apărute ca un răspuns reacţional faţă de agresiunea unor infecţii cronice.

Deficitele imunitare afectînd în exclusivitate sau în mod predominent imunitatea celulară, investigaţiile efectuate vor evidenţia cu precădere aceste anomalii, transformarea blastică a limfocitelor la phytohemaglutinină fiind spre exemplu absentă sau scăzută.

Tratamentul bolii se adresează unor măsuri de prevenire şi combatere a infecţiilor şi distrofiei, celelalte mijloace de corectare a deficitului imunitar fiind încă în stadii de încercare.

Deficitul în inozin-fosforilază. Denumită şi *deficitul în nucleozid-fosforilază*, această anomalie se înscrie ca o eredopatie autozomală recesivă extrem de rară, în care deficitul enzimatic este decelabil şi în formele

heterozigote, afectînd cu precădere imunitatea celulară, chiar dacă sînt interesate atît limfocitele T cît şi cele B şi eritrocitele.

Din punct de vedere clinic, manifestările întîlnite sînt de asemenea predominate de infecţiile recurente determinate de diferite microorganisme, uneori îmbrăcînd un caracter grav şi apărînd cu o frecvenţă mai mare după perioada de sugar.

Aceşti copii sînt totodată subordonaţi riscurilor unor infecţii severe, ca urmare a unor vaccinări cu vaccinuri cu germeni vii, prognosticul în timp al bolii fiind de temut.

Mai sînt semnalate ca manifestări clinice şi unele tulburări de ordin neurologic.

Investigaţiile efectuate vor pune în evidenţă o scădere semnificativă a numărului de limfocite T, precum şi a capacităţii lor funcţionale, alături de scăderea globală a numărului total de limfocite, nivelele plasmatice ale imunoglobulinelor păstrîndu-se ca şi producţia de anticorpi la valori normale.

Deficitul enzimatic poate fi pus în evidenţă prin investigaţii enzimologice, sau să fie remarcat prin creşterea nivelelor serice ale guanizinei şi inozinei şi scăderea nivelelor acidului uric plasmatic şi urinar.

Tratamentul afecţiunii se adresează, în raport cu mijloacele actuale, numai prevenirii şi combaterii infecţiilor cu care de fapt se confruntă foarte frecvent.

BOLILE IMUNODEFICITARE MIXTE ŞI CELE COMPLEXE

Din acest grup fac parte bolile prin deficite imunitare mixte şi grave, denumite şi prin deficite combinate şi severe, precum şi bolile prin deficite imunitare complexe.

Bolile imunodeficitare mixte şi severe. În această categorie sînt cuprinse un număr de afecţiuni ale căror anomalii transmise genetic, autozomal recesiv, angajează deficite imunologice însemnate, interesînd atît imunitatea celulară cît şi pe cea umorală.

Au fost descrise prima dată sub denumirea de *displazia timică autozomal recesivă* de către Glanzman şi Riniker, purtînd apoi mai multe denumiri şi anume de alimfoplazie timică, agamaglobulinemie de tip elveţian, alimfocitoză, limfoplazia esenţială, aplazia limfoplasmocitară.

În realitate este vorba de un grup de afecţiuni, de varietăţi de forme ce au o simptomatologie şi o evoluţie comună, dar care se diferenţiază patogenic prin particularităţile anomaliilor lor, cunoscute pînă în prezent şi care afectează : printr-un defect înăscut, celulele suşe limfoide medulare ; printr-un deficit selectiv, precursorii limfocitelor T ; printr-un deficit enzimatic în *adenozin-disaminază*, sinteza purinelor şi respectiv calitatea limfocitelor T şi B ; printr-un deficit al epiteliului timic, defecte privind populaţiile de limfocite.

Din punct de vedere clinic, manifestările întîlnite sînt dominate de infecţiile grave şi repetate cu care se complică şi a căror apariţie se semnalează foarte devreme, din primele luni de viaţă.

Aceste infecţii pot fi determinate de diferite microorganisme, cele mai de temut fiind stafilococul auriu, b. piocianic, pneumocystisul carinii, virusul citomegalic sau unii fungi.

De fapt, copiii cu astfel de deficite imunologice prezintă o susceptibilitate foarte marcată faţă de toţi germenii, infecţiile întîlnite asociindu-se cel mai ades sub forma unor pneumopatii, diarei trenante sau al unor infecţii cutanate şi de mucoase, după cum mai pot să apară drept complicaţii grave şi după vaccinări cu germeni vii.

Se descriu la unii bolnavi şi unele anomalii osoase, recunoscute pe imaginile radiologice mai ales ale oaselor bazinului.

În mod constant toţi aceşti copii prezintă o limfopenie variabilă, care se accentuează şi devine foarte evidentă în cursul evoluţiei bolii, cînd de asemenea clinic poate fi pusă în evidenţă şi absenţa dezvoltării sistemului limfatic periferic. De multe ori limfopenia poate ajunge la valori sub 1 000 de elemente/mm^3, înregistrîndu-se uneori şi o trombopenie apărută ca o complicaţie a unor infecţii foarte severe. În infecţiile parazitare poate fi întîlnită uneori o eozinofilie, după cum în toate cazurile pe frotiul medular se remarcă absenţa plasmocitelor.

Sînt scăzute semnificativ şi nivelele serice ale imunoglobulinelor, iar capacitatea de sinteză a anticorpilor complet dispărută.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile imunologice privind imunitatea celulară pun în evidenţă alterarea ei profundă, limfocitele T fiind absente în totalitatea lor, de aceea şi diferitele reacţii cutanate la antigeni variaţi sînt negative.

În unele cazuri deficitele imunitare pot fi parţiale la debutul bolii, pentru ca apoi ele să devină totale.

În aceste condiţii poate fi vorba mai degrabă de prezenţa unui echipament imunocompetent, transplacentar, nivelele serice ale IgG în primele luni putînd fi normale, pentru ca apoi, odată cu instituirea sintezelor proprii, scăderea lor să devină foarte marcată.

Din punct de vedere anatomo-patologic, întregul sistem limfatic este afectat timusul apărînd atrofic, lipsit de limfocite şi corpusculii Hassal, ca şi amigdalele, apendicele, splina, ţesutul limfoid intestinal şi ganglionii limfatici, ce apar foarte puţin dezvoltaţi, lipsiţi de structură foliculară, plasmocite şi limfocite.

Tratamentul bolii se limitează la măsuri protective prin izolarea copilului în condiţii riguroase şi de combatere energică a complicaţiilor infecţioase, vinovate de evoluţia nefavorabilă a acestor bolnavi.

Pentru ameliorarea deficitelor imunologice, transplantele de timus sau de celule medulare histocompatibile sînt încă în stadiul încercărilor, raportîndu-se în unele cazuri rezultate favorabile după anumite perioade de timp de la efectuarea lor.

Bolile imunodeficitare complexe. În această categorie sînt cuprinse acele afecţiuni care pe lîngă deficitele imunologice celulare şi umorale se însoţesc şi de alte anomalii evidente, afectînd fie sistemul nervos cum este *sindromul cu ataxie-teleangiectazie*, fie producţia şi calitatea trombocitelor ca în *sindromul Wiskott-Aldrich*, fie dezvoltarea somatică ca în *sindromul imunodeficitar cu nanism şi membre scurte*, descriindu-se şi un deficit celular selectiv cunoscut sub denumirea de *candidioză cutaneo-mucoasă*.

Aceste afecţiuni sînt în general foarte rare şi se înscriu ca eredopatii autozomale recesive, în cadrul sindromului Wiskott-Aldrich transmiterea anomaliei fiind legată de cromozomul X, după cum deficitele imunologice cel mai ades sînt parţiale.

Sindromul Louis-Bar, sau *ataxia-teleangiectazia ereditară*, este dominat de ataxia cerebeloasă evolutivă şi teleangiectaziile oculare ce însoţesc un deficit parţial imunitar mai ales în IgA, care se face cunoscut clinic prin instalarea unor infecţii respiratorii şi digestive după vîrsta primei copilării.

Sindromul Wiskott-Aldrich, întîlnit în exclusivitate la băieţi, din punct de vedere imunologic se caracterizează printr-un deficit mixt de asemenea parţial, marcat de o scădere importantă a capacităţii de sinteză a IgA secretorii şi circulante, precum şi a capacităţii de proliferare a limfocitelor T, timusul adeseori fiind hipoplazic.

Clinic, alături de infecţiile repetate şi foarte grave, mai ales virale, simptomatologia lui se întregeşte cu manifestările caracteristice ale unui *sindrom hemoragipar* determinat de o trombopenie marcată, prezentă de la naştere, precum şi cu manifestările unei *eczeme* ce apare în pusee.

Evoluţia gravă a acestui sindrom decurge din severitatea anomaliilor asociate cărora li se alătură complicaţiile infecţioase virale, cele mai de temut fiind prin virusul herpetic.

Tratamentul acestor afecţiuni implică pe de o parte prevenirea şi combaterea energică a complicaţiilor infecţioase, iar pe de altă parte se adresează corectării pe cît posibil a anomaliilor însoţitoare, precum şi a tulburărilor lor, administrarea gamaglobulinei în formele cu deficite marcate în Ig, sau încercarea de grefe în cele cu hipoplazie timică fiind recomandate de unii autori.

Boli ale imunităţii nespecifice

Deficitele imunitare nespecifice înăscute pot fi de ordin calitativ sau cantitativ, interesînd activitatea fagocitară a polinuclearelor neutrofile, a ţesutului limfoid şi mieloid, sau sistemul complementului.

Scanned with OKEN Scanner

DEFICITELE LINIEI GRANULOCITARE ȘI A POLINUCLEARELOR

În această categorie sînt cuprinse atît deficitele cantitative ale liniei granulocitare, cît și cele calitative legate de activitatea fagocitară a polinuclearelor neutrofile.

Din rîndul **anomaliilor prin deficite cantitative** *se înscriu neutropeniile și agranulocitoza, consecutive : unui deficit înăscut în diferențierea granulocitelor*, întîlnit ca o eredopatie dominantă ; sau *unui defect de maturare granulocitară*, rareori înăscut, de cele mai multe ori secundar, toxic sau infecțios și cu evoluție favorabilă spontană sau după tratament cortizonic.

Se mai descrie ca o formă foarte rar întîlnită, sub denumirea de **sindrom cu leucocite „leneșe"** (Lazy Leucocytes Syndrom), o anomalie ce se caracterizează printr-o leucopenie marcată și constantă, determinată de un defect al leucocitelor ce părăsesc măduva, de aspectul unor leucocite îmbătrînite, uneori vacuolate și polisegmentate, aflate totuși în cantități mari la nivel medular.

O altă formă clinică este reprezentată de **neutropenia ciclică,** o afecțiune de asemenea rar întîlnită, o eredopatie recesivă sau dominantă, care se manifestă prin tulburări cu caracter ciclic privind producția celulelor granulocitare, transpuse clinic prin stări infecțioase, cum sînt stomatita ulceroasă, otita și enteritele ulceroase.

Neutropenia ciclică poate să se instaleze ca atare, sau să apară după o perioadă de timp, în cursul evoluției unei neutropenii cronice, descriindu-se o formă compatibilă cu viața și o formă rapid mortală.

De fapt, toate deficitele cantitative, fie că au o origine înnăscută, așa cum sînt descrise neutropenia familială, cea ciclică sau cele prin defecte sau deficite legate de diferențierea, proliferarea sau maturarea lor, fie că sînt secundare, toxice, infecțioase sau prin alte cauze, apărînd ca neutropenii severe sau sub forma unei agranulocitoze, din punct de vedere clinic pot fi recunoscute prin complicațiile lor infecțioase. Cele mai de temut, înregistrîndu-se și drept cauză de moarte sînt determinate de flora gram negativă, stafilococul auriu, precum și de unii fungi.

Scăderea capacității de apărare a organismului din cursul acestor anomalii este legată în principal de tulburarea profundă a activității fagocitare.

Fiecare dintre aceste forme poate fi precizată prin examene hematologice comparate dintre hemogramă și mielogramă, neutropenia adevărată cu caracter ciclic sau permanent fiind pusă în evidență cu ajutorul probei la efort prin scăderea numărului total de neutrofile circulante și marginale, care înregistrează valori absolute sub 1 500 de elemente/mm^3, după cum anomaliile granulopoiezei pot fi recunoscute cu ușurință pe frotiul de măduvă osoasă.

Dificultăți de diagnostic apar în diferențierea cauzelor acestor neutropenii mai ales pentru neutropeniile înăscute și pentru o parte din formele secundare, de o mare valoare înscriindu-se ancheta familială, unele informații anamnestice și cercetarea amănunțită a eventualilor factori foarte variați, capabili să determine o neutropenie. Din acest punct de vedere sînt necesare și unele investigații imunologice, funcționale hepatice, microbiologice, hematologice privind eventualitatea asocierii și a altor citopenii etc.

Tratamentul acestor deficite cantitative constă din : combaterea rațională dar energică a complicațiilor infecțioase prin administrarea unei antibioterapii raționale ; îndepărtarea tuturor factorilor ce ar putea agrava neutropenia sau s-o determine în formele secundare ; administrarea transfuziilor de sînge proaspăt sau de concentrate de celule albe ; precum și transplantul eventual de măduvă osoasă.

Din rîndul anomaliilor cantitative însoțite și de alte citopenii mai fac parte *sindromul Schwachmann*, descris în volumul III în cadrul capitolului afectat diareilor cronice cu steatoree, precum și *aleucia congenitală*.

Sindromul Schwachmann se individualizează ca o anomalie complexă, rar întîlnită și cu o etiologie mai puțin cunoscută, în cadrul căruia pe primul plan se situează steatoreea de origine pancreatică, cu test sudoral negativ, asociindu-i-se o insuficiență medulară cu neutropenie și trombocitopenie, precum și unele leziuni osoase de tipul unei disostoze metafizare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul său clinic este dominat de consecinţele insuficienţei secretorii externe pancreatice, manifestată prin sindromul de malabsorbţie şi malnutriţie, complicaţiile severe infecţioase şi cele hemoragipare.

Aleucia congenitală, sau disginezia reticulară, este o afecţiune imunodeficitară incompatibilă cu viaţa chiar din primele zile de la naştere, determinată de o anomalie a ţesutului limfoid şi mieloid, apărînd ca o eredopatie foarte rară, consecutivă unui blocaj situat la nivelul celulei suşe reticulare, urmare căruia nu mai au loc procesele de diferenţiere şi maturare embriologică.

Modificările patologice esenţiale pot fi remarcate prin absenţa din hemogramă a leucocitelor şi granulocitelor, în prezenţa la valori normale a eritrocitelor şi trombocitelor.

Bolile prin deficite calitative ale polinuclearelor. Sînt dominate de acele anomalii ale imunităţii nespecifice în rîndul cărora tulburarea proceselor de apărare este determinată de unele deficienţe ale funcţiei leucocitelor, din rîndul lor făcînd parte boala granulomatoasă cronică, sindromul Chediak-Higashi, alte anomalii enzimatice granulocitare, sindromul Job.

Boala granulomatoasă cronică este o afecţiune relativ rară, fiind denumită şi granulomatoza septică cronică, granulomatoza fatală, granulomatoza cronică familială sau disfagocitoza congenitală.

Încadrată ca o eredopatie recesivă legată de cromozomul X, această afecţiune cu caracter familial a fost întîlnită şi la fete în rare cazuri, ca formă heterozigotă transmisă autozomal.

Din punct de vedere patogenic, anomalia recunoaşte un defect enzimatic înăscut al membranei lizozomale, legat de deficitul în *DPNH-oxidaza* granulocitară sau în trecerea ei de la nivelul granulaţiilor la vacuolă, granulocitele neutrofile devenind astfel incapabile de a fagocita diferitele microorganisme pătrunse în organism, concomitent cu scăderea capacităţii producerii de apă oxigenată şi reducerea consumului de oxigen, în timp ce mecanismele de răspuns ale imunităţii specifice şi ale sistemului complementului nu sînt alterate.

Consecutiv acestor anomalii de ordin funcţional, posibil de a fi puse în evidenţă cu ajutorul testului de transformare a nitroblautetrazoliumului (NTB) în formazan albastru, test negativ în cursul acestei afecţiuni, modificările histopatologice întîlnite pun în evidenţă la nivelul diferitelor organe şi al ganglionilor limfatici prezenţa unor granuloame inflamatorii şi a unor pigmenţi lipidici în celulele macrofage.

Manifestările clinice ale acestei boli, apărînd încă din cursul primelor luni de viaţă, sînt dominate de diferite infecţii bacteriene trenante şi repetate, adeseori severe, afectînd tegumentele, ganglionii limfatici, ţesutul osos, parenchimul pulmonar, ficatul sau alte viscere.

Dintre germenii cei mai de temut sînt cei piogeni cum ar fi stafilococul auriu, colibacilul, unele salmonele, seratia marcescens şi chiar pneumocystis carinii, fără a fi neglijate nici microorganismele cu sensibilitatea păstrată la antibioticele uzuale.

Gravitatea acestor infecţii va decurge astfel şi din procesele supurative cu care se complică, adeseori greu accesibile actului chirurgical.

Suprainfecţiile posibile, de asemenea de temut, întîlnite mai ales după tratamente prelungite cu antibiotice, mai pot fi determinate şi de către candida albicans sau aspergillus.

Alături de aceste infecţii cu caracter recurent şi evoluţie foarte gravă în timp, tabloul clinic este întregit de hepatosplenomegalia aproape constantă şi adenopatiile adeseori supurate, fiind influenţată nefavorabil şi dezvoltarea copilului.

Se apreciază că numai un număr restrîns din rîndul acestor bolnavi supravieţuiesc peste perioadele copilăriei, moartea producîndu-se prin infecţiile şi supuraţiile severe, dar mai ales datorită leziunilor granulomatoase multiple, extinse aproape la toate viscerele.

Stimularea marcată a sistemului limfatic angajează, pe lîngă hipertrofia lui, şi o creştere însemnată a nivelelor plasmatice ale gamaglobulinelor, hemoleucograma evidenţiind totodată creşterea semnificativă a numărului polinuclearelor neutrofile, precum şi o relativă eozinofilie.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristice diagnosticului, prin care de fapt se pune în evidență deficitul enzimatic respectiv, deficitul calitativ al polinuclearelor neutrofile, îi sînt testul negativ al NTB, peroxidaza leucocitară fiind normală, precum și cupele histologice din biopsia ganglionară.

Tratamentul bolii se adresează în primul rînd mijloacelor de prevenire și combatere a infecțiilor, apelîndu-se la medicația antiinfecțioasă specifică, iar la nevoie chiar și la măsuri de ordin chirurgical.

Sindromul Chediak-Higashi este de asemenea o eredopatie rar întîlnită cu mod de transmitere autozomal recisiv, ce angajează, prin anomaliile calitative complexe ale leucocitelor granulocitare, o scădere importantă a capacității de apărare nespecifică împotriva agresiunii infecțioase.

Această afecțiune se caracterizează : *din punct de vedere patogenic* prin unele deficiențe funcționale lizozomiale a granulocitelor ce constau dintr-un defect al chimiotactismului, scăderea capacității bactericidiei precoce, deficitul parțial sau profund în unele enzime, distribuția defectuoasă a receptorilor de membrană etc., cu păstrarea în condiții normale a răspunsului la stimulii antigenici, a migrării și fagocitozei ; *din punct de vedere clinic* printr-o susceptibilitate foarte crescută la infecțiile bacteriene mai ales respiratorii sau cutanate și de mucoase, cu ulcerații, spleno și adenomegalie, albinism parțial și unele tulburări neurologice ; iar *hematologic* prin prezența unor granulații gigante în citoplasma leucocitelor granulocitare și scăderea semnificativă a neutrofilelor, trombocitelor și a eritrocitelor.

Manifestările infecțioase apar timpuriu și au un caracter recurent, fiecare episod însoțindu-se de o fază așa zisă „accelerată", în care febra este foarte ridicată, splenomegalia se accentuează, apar tulburările echilibrului hidro-electrolitic și cele nervoase periferice, precum și modificările citopenice amintite.

Evoluția bolii fiind nefavorabilă în timp, moartea va surveni în cele mai multe din cazuri în cursul copilăriei.

Tratamentul preconizat vizează aceleași obiective de prevenire și combatere a infecțiilor, prin administrarea judicioasă și energică a medicației antiinfecțioase, recomandîndu-se asocierea corticoterapiei cu prudență în „fazele accelerate".

Pentru corectarea unora din anomaliile granulocitare se citează ca mijloace terapeutice de perspectivă administrarea activatorului ciclului G.M.P., capabil să corijeze distribuția polară a receptorilor de membrană.

În afara anomaliilor amintite, în ultimul timp s-au identificat și alte boli cu răsunet asupra capacității de apărare nespecifică, determinate de **alte deficite enzimatice granulocitare,** boli de asemenea foarte rare, care au ca trăsături comune originea lor genetică și susceptibilitatea foarte crescută la infecții, unele dintre ele manifestîndu-se asemănător bolii granulomatoase.

Din rîndul acestor anomalii sînt de amintit : *deficitul în mieloperoxidaze,* denumit și boala Lehrer-Cline, după numele celor ce l-au descris, sau absența congenitală a mieloperoxidazelor din sistemul bactericid ; *deficitul în G-6-PD,* sau boala Cooper ; *defectul de granule secundare granulocitare,* descris de Straus, vinovat de determinarea unor deficite în fosfataze alcaline și lactoferină.

Sindromul Job, cunoscut și sub denumirea de eczema infectată cu hiper-IgE, face parte de asemenea din această categorie de boli prin deficite calitative ale polinuclearelor, capabile să angajeze o scădere semnificativă a capacității de apărare nespecifică a organismului.

Etiologia acestei afecțiuni este încă nedefinită, iar din punct de vedere patogenic ar fi determinată de scăderea capacității bactericide a polinuclearelor, scădere legată probabil de un factor seric inhibant al chimiotactismului, înregistrîndu-se în unele cazuri, după Cl. Griscelli, un defect de răspuns din partea polinuclearelor la factorii chimiotactici.

Tabloul clinic și în această afecțiune este dominat de complicațiile infecțioase trenante, caracteristice fiindu-i eczema infectată, abcesele recidivante, de temut cele pulmonare sau adenitele supurate.

Modificările biologice și hematologice întîlnite în cursul acestei afecțiuni se fac remar-

Scanned with OKEN Scanner

cate în mod semnificativ prin creşterea numărului celorlaltor polinucleare.

Tratamentul bolii constă din prevenirea şi combaterea complicaţiilor infecţioase, recomandîndu-se, cu unele efecte favorabile de prevenire şi reducerea acestora, administrarea gamaglobulinei, a *levamisolului* sau a *levatetramizolului (Decaris, Solaskil).*

UNELE ANOMALII ALE SISTEMULUI COMPLEMENTULUI

Sistemul complementului, format din cele 9 fracţiuni de proteine serice, aşa cum s-a arătat, alături de properdină deţine un rol însemnat în apărarea organismului, intervenind prin fracţiunile sale cu acţiune asemănătoare unor substanţe bactericide în procesele de apărare nespecifică umorală antiinfecţioasă, cu deosebire asupra florei gram negative.

Acţiunea mediată a complementului, activat în cascadă de la prima sa fracţiune pînă la fracţiunea C_9 prin mecanisme directe de către complexul antigen-anticorp, sau scurtcircuitată de la nivelul fracţiunilor C_3, C_4 pe calea sistemului properdinic, îşi exercită efectele sale asupra microorganismelor prin mecanisme conform fenomenului Donnan, după cum fracţiunile sale fixate pe membranele celulare, conferindu-le acestora proprietăţi de imunodependenţă faţă de leucocite, intervin favorabil şi în desfăşurarea proceselor de fagocitoză şi de migrare.

Astfel, desfăşurarea normală a activităţii sistemului complementului se subordonează unei bune capacităţi de sinteză şi apoi de activare enzimatică a fracţiunilor sale proteice, prin intermediul cărora îşi exercită de fapt rolul său în apărarea organismului.

Din acest punct de vedere, orice proces patologic ce poate interveni nefavorabil asupra sintezei şi activării enzimatice a fracţiunilor sale, poate induce în anumite circumstanţe alterarea funcţiilor sale şi implicit constituirea unor anomalii cu răsunet mai ales asupra capacităţii de apărare a organismului.

Cea mai mare parte din rîndul acestor anomalii este legată de deficitele componentelor acestui sistem, deficite ce pot interesa fiecare fracţiune în parte, manifestările lor fiind recunoscute în unele forme prin creşterea susceptibilităţii la infecţii, dominate de către flora gram negativă şi/sau prin intermediul unor tulburări însemnate ale mecanismelor imunologice, exteriorizate clinic sub forma lupusului eritematos diseminat, a purpurei reumatoide, sau alte vasculopatii şi a unor glomerulopatii.

Totodată, aceste deficite se pot asocia şi altor anomalii ale proceselor de apărare celulară specifică, apărute sub forma unor boli imunitare mixte şi grave, sau unor deficite funcţionale ale polinuclearelor prin alterare a chimiotactismului, ca în boala Leiner-Moussous în a cărei patogenie este incriminată o disfuncţie a fracţiunii C_5, sau în ihtioză.

Dintre anomaliile sistemului complementului fac parte şi acele deficienţe legate de scăderea capacităţii inhibitorii faţă de fracţiunile activate enzimatic, citîndu-se ca formă manifestă *edemul angioneurotic*, consecutiv defectului *inhibitorului* C_1 *esterazei.*

Originea acestor anomalii este îndeobşte înăscută, apărînd în majoritatea lor ca eredopatii autozomale recesive.

Deficitele în unul din componentele complementului pot fi recunoscute clinic, aşa cum s-a arătat, prin susceptibilitatea crescută faţă de unele infecţii sau/şi prin manifestările unor boli autoimune, manifestări ce nu sînt obligatorii în toate cazurile.

Sînt citate ca manifestări autoimune posibil de a fi întîlnite anomaliile prin deficite în C_{1r}, C_2, C_4 şi C_5, ca şi prin deficitele în C_8, C_9, precum şi în inactivatorul C_{3b}, caracteristic purpurei reumatoide incriminîndu-se deficitul în C_2, iar sindromului Raynaud deficitul în C_7.

Manifestările infecţioase cele mai de temut sînt raportate ca cele mai frecvent posibile prin deficitele fracţiunilor C_4, C_3 şi C_5, iar infecţiile cu meningococ în deficitul fracţiunii C_6.

Precizarea diagnostică a acestor deficite comportă investigaţii biologice şi biochimice minuţioase prin determinarea cantitativă a fiecărei fracţiuni componente, precum şi prin studii privind comportamentul serului recoltat de la bolnav asupra chimiotactismului şi fagocitozei unor polinucleare normale.

Scanned with OKEN Scanner

În marea lor majoritate aceste anomalii se însoțesc de o scădere semnificativă a complementului seric total.

Edemul angio-neurotic, cunoscut și sub denumirea de boala Osler-Quincke, se înscrie ca o eredopatie autozomală dominantă foarte rară, în cadrul căreia anomalia întîlnită constă din activarea foarte marcată a sistemului complementului consecutivă unui defect înăscut al *inhibitorului* C_1 *esterază*, C_1 esteraza formată astfel în exces provocînd prin alterările produse la nivelul pereților venulelor postcapilare infiltrarea edematoasă a țesutului perivascular.

Manifestările clinice ale bolii sînt dominate astfel de apariția episodică și de o scurtă durată, de la cîteva ore la cîteva zile, a unor edeme neinflamatorii, subcutanate și ale feței, sau situate la nivelul orofaringelui, laringelui, tractului respirator și digestiv, formele digestive însoțindu-se și de dureri sau colici abdominale, vărsături bilioase și scaune diareice.

În cursul episodului acut copilul poate prezenta febră ridicată, o stare de neliniște și anxietate, apariția lui fiind favorizată de activitatea fizică excesivă sau unele traumatisme.

Cele mai de temut sînt formele cu localizare pulmonară, prin edemul pulmonar, precum și cele laringiene prin sindromul asfixic, a căror evoluție poate fi rapid fatală. Altfel, această afecțiune are un caracter benign, chiar dacă în cursul pubertății episoadele acute apar cu o frecvență mai crescută.

Diagnosticul anomaliei se precizează cu ajutorul determinărilor nivelelor *inhibitorului* C_1 *esterazei* și a titrurilor fracțiunilor C_3 și C_4.

Tratamentul afecțiunii este nespecific, vizînd cu caracter de urgență combaterea accidentelor grave din cursul formelor pulmonare și laringiene.

Bolile alergice

Înțelegînd prin alergie, după termenul clasic dat de von Pirquet, un alt mod de a reacționa al organismului, acea stare de reactivitate schimbată la acțiunea repetată a unor agenți agresori constituiți ca antigeni (alergeni), înțelesul actual al noțiunii de alergie pare a fi restrîns la acele procese capabile să determine numai reacțiile de hipersensibilizare, deși răspunsurile organismului în cele mai multe din aceste situații se manifestă și prin răspunsuri de apărare.

În sensul larg al cuvîntului, imunitatea se va referi astfel la răspunsurile adecvate de apărare din partea organismului, pe cînd alergia numai la consecințele răspunsurilor adverse condiționate de către interacțiunea repetată dintre anticorpii umorali sau răspunsurilor imune celulare și agenții agresori constituiți ca alergeni, reacții capabile să determine tulburări uneori foarte grave în funcționalitatea organismului.

Organismul uman, astfel, prin sistemele sale imunitare, încă din cursul vieții intrauterine reușește să-și dobîndească proprietatea de a recunoaște propriile sale structuri și să nu reacționeze împotriva lor, după cum sub acțiunea diferiților agenți agresori este în măsură să-și definească totodată o bună capacitate specifică de apărare pe care să o păstreze pe parcursul întregii vieți.

Condiționat însă de unii factori dependenți diferiților agenți agresori și unor particularități înăscute sau dobîndite privind însăși mecanismele de răspuns imunitar, în paralel și cu desfășurarea proceselor de apărare, pot fi induse, așa cum s-a arătat, și unele schimbări de reactivitate imunologică, altele decît cele proprii apărării integrității organismului, definite ca reacții hiperergice, de hipersensibilizare.

Aceste reacții de hipersensibilizare, denumite și anafilactice, anafilaxia în raport cu sensul său etimologic referindu-se la toate tipurile de răspuns, se manifestă sub o mare diversitate de forme, recunoscînd în același timp și numeroase mecanisme sau tipuri de reacții în desfășurarea cărora intervin unii

din factorii participanţi şi în procesele imunologice de apărare.

Alergia, acest mod de a reacţiona „altfel" al organismului, implică pe de o parte prezenţa unor anumiţi agenţi agresori, denumiţi alergeni, care să inducă răspunsuri modificate faţă de cele obişnuite în procesele de apărare imunitară, iar pe de altă parte însăşi existenţa acestui cadru particular de răspuns imunologic.

În aceste condiţii, apariţia reacţiilor hiperergice este dependentă expunerilor repetate la alergenii din mediu, precum şi dezordinilor consecutive lor, răsfrînte asupra mecanismelor imunitare, în ale căror procese intervin anticorpii, limfocitele, leucocitele neutrofile şi celulele macrofage.

Diferitele dezordini induse din rîndul acestor reacţii pot fi recunoscute sub forme foarte variate de manifestare, diversitatea lor fiind condiţionată de factorii capabili să le determine, de tipurile de reacţii angajate, precum şi de intensitatea şi modul lor de înlănţuire.

Din acest punct de vedere, ele îşi definesc un cadru propriu de patologie, bolile şi sindroamele alergice separîndu-se ca entităţi bine conturate de alte stări cu patologie mai complexă, cum ar fi bolile autoimune sau cu tulburări imune complexe.

Bolile sau dezordinile alergice apar astfel drept consecinţa unor răspunsuri imunologice anormale rezultate din inducerea stării şi reacţiilor de hipersensibilitate, consecutive în ultimă instanţă unui conflict antigen-anticorp, din care antigenul se constituie ca alergen.

Diferenţierea dintre antigeni şi alergeni se impune totuşi datorită faptului că acelaşi factor agresiv poate prezenta o capacitate antigenică sau alergică diferită, mai mare sau mai mică, în unul din aceste sensuri, în raport şi cu originea şi structura lor biochimică. Astfel, unele toxine microbiene cum sînt cea tetanică sau difterică acţionează ca antigeni puternici în antrenarea unor răspunsuri imune satisfăcătoare, rareori declanşînd unele reacţii adverse, pe cînd diferitele polenuri sau mucegaiuri se pot constitui ca alergeni cu mare potenţial în determinarea numai a răspunsurilor hiperergice.

În cele mai multe din aceste cazuri, schimbările survenite în reactivitatea organismului faţă de acţiunea factorilor agresivi, constituiţi ca alergeni, se datorează unor particularităţi proprii organismului, condiţionate genetic, ce permit apariţia şi antrenarea cu foarte multă uşurinţă a reacţiilor hiperergice.

Această predispoziţie, denumită atopie sau diateză atopică, se constituie ca un factor de risc deosebit pentru unele din bolile alergice, prezenţa ei fiind caracteristică şi indispensabilă bolilor alergice cu mod de producere de tip reaginic.

De altfel, bolile alergice recunosc ca elemente fundamentale ale proceselor lor patogenice, cu consecinţele lor fiziopatologice şi clinice, însăşi mecanismele răspunsurilor imunologice specifice dintre diferitele antigene constituite ca factori agresivi cu anticorpii sau celulele sensibilizate, urmare cărora au loc reacţiile şi starea de hiperergie.

Pot fi angajate în cadrul acestor răspunsuri atît mecanismele umoral cît şi/sau cel celular, răspunsurile imediate caracterizînd tipurile de reacţii în care participă anticorpii, pe cînd cele cu evoluţie mai lentă, participarea limfocitelor.

Din acest punct de vedere pot fi întîlnite ca modalităţi de răspunsuri toate tipurile de reacţii, dar cea mai frecvent întîlnită la copil se înscrie reacţia de tip I, anafilactică sau reaginică.

De fapt, fiecărui tip de reacţii hiperergice îi corespunde o anumită categorie de boli sau dezordini alergice particularizate etiopatogenic de însăşi mecanismele caracteristice ale acestor tipuri de reacţii.

În condiţiile răspunsurilor hiperergice corespunzătoare **reacţiei de tip I,** agentul agresor provenind de cele mai multe ori din mediul extern, este reprezentat de un număr foarte variat de substanţe.

Alergenii antrenaţi în angajarea răspunsurilor de tip imediat au unele structuri speciale, foarte diferite, mai mult sau mai puţin cunoscute, precum şi o origine diversă, fie vegetală sau animală, fie să se prezinte sub forma unor produşi chimici sau medicamentoşi, în număr din ce în ce mai mare, după cum în foarte rare cazuri ei pot fi şi de natură microbiană, citîndu-se cel

Scanned with OKEN Scanner

puțin ca alergen microbian, alături de atopie, bacilul piocianic.

Reacțiile hiperergice de tip anafilactic sau reaginic, tipul I, se întîlnesc numai la copiii ce prezintă acea structură predispozantă, transmisă genetic și denumită, așa cum s-a arătat, atopie sau diateză atopică după Coca.

Alergenul, odată pătruns în organismul copilului cu diateză atopică, într-o primă etapă, va determina modificări structurale și funcționale foarte importante asupra limfocitului T, activîndu-l ca o celulă „ajutătoare" (Helper cell) ce va acționa asupra limfocitului B, devenit astfel capabil să secrete imunoglobulinele E.

Însușindu-și această proprietate, limfocitele T sensibilizate, la contactele ulterioare cu diferiți alergeni, vor acționa asupra limfocitelor B determinînd sinteza unor noi reagine ce vor fi preluate de circulația sanguină.

Imunoglobulinele E, relativ bine cunoscute din punct de vedere al structurii și proprietăților lor, mai sînt denumite și anticorpi homocitotropi, pentru a fi remarcată cu mai multă pregnanță afinitatea lor față de celulele formatoare.

Ele sînt sintetizabile și de celulele de la nivelul mucoasei nazale, a tractului respirator și digestiv, nu numai de către țesutul limfoid, prezența lor în secrețiile căilor respiratorii datorîndu-se atît sintezei lor de la acest nivel, dar și transferului pasiv plasmatic.

Concentrația lor plasmatică normală, după vîrsta de 3—4 ani, este mult redusă față de celelalte imunoglobuline și se situează cu valori între 0,01—0,07 mg %, în medie 0,03 mg %, prezentînd o semiviață de 2 zile. La adult nivelele lor plasmatice normale sînt evaluate între 17 și 450 ng/ml.

Imunoglobulinele E se întîlnesc la valori foarte crescute în toate bolile alergice determinate de reacțiile anafilactice, constituindu-se astfel ca un semn biologic semnificativ al atopiei, fără să existe însă o identitate corespunzătoare între cantitatea lor crescută și gravitatea afecțiunilor respective.

Ele mai sînt crescute și în cursul infestărilor parazitare.

Reaginele se constituie ca anticorpi mediatori ai răspunsurilor de tip anafilactic, prezența lor în cantități foarte crescute reprezentînd riscul esențial la noi contacte antigenice, de declanșare a unor răspunsuri critice, locale și generale, manifestate sub diferite forme clinice de boală, mai puțin sau foarte severe.

Apariția acestor manifestări implică în continuare contacte repetate cu alergenii respectivi și formarea de noi contigente de reagine cu care se cuplează, avînd loc în aceste condiții fixarea unui număr mare de alergeni pe limfocitele B și mastocite, purtătoare de asemenea de un număr mare de reagine.

Antrenîndu-se în aceste situații critice un număr mare de mastocite, conflictul imunologic ce va avea loc va angaja modificarea membranei lor, capabilă în final să activeze *adenil-ciclaza* și respectiv *AMP-ul 3'—5' ciclic*, răspunzătoare de eliberarea în continuare a unor mediatori chimici, care în raport cu cantitatea lor eliberată se fac vinovați de manifestările patologice locale și generale pe care le determină.

IgE, prezente numai în acest tip de răspuns imunologic, au capacitatea de a forma legături specifice cu alergenii, pregătind și determinînd după o perioadă de latență fondul anafilactic al limfocitelor bazofile și mastocitelor purtătoare de reagine, sensibilizîndu-se astfel, pentru ca acestea într-un viitor contact cu antigenul specific să dezlănțuie eliberarea mediatorilor chimici respectivi.

Mediatorii chimici eliberați, cu rol hotărîtor în declanșarea acestor stări, sînt: bradikinina; SRS-A (slow reacting substances of anaphylaxis), cu acțiune prelungită asupra musculaturii netede; histamina; ECF-A (eosinophyl chemotactic factor of anaphylaxis) cu rol de atracție a eozinofilelor; serotonina; acetylcolina; unii factori de permeabilizare a vaselor, greu definiți încă; unele prostaglandine, de tipul F_{2a} etc.

În apariția manifestărilor patologice ale acestui tip de reacții sînt deci implicate, pe de o parte, predipoziția atopică a copilului și alergenii constituiți ca antigene specifice capabile să determine sinteza crescută

Scanned with OKEN Scanner

a imunoglobulinelor E, iar pe de altă parte fondul anafilactic astfel determinat al mastocitelor şi răspunsul lor, cu eliberarea brutală a mediatorilor chimici la noile contacte cu alergenul specific.

Diateza atopică se constituie în acest cadru ca un factor indispensabil, motiv pentru care bolile alergice respective mai sînt denumite şi dezordini sau boli atopice; din rîndul lor făcînd parte rinita alergică, astmul extrinsec sau atopic, dermatita atopică şi unele manifestări cutanate urticariene, unele manifestări digestive necaracteristice, precum şi forma cea mai severă, şocul anafilactic.

Atopia este condiţionată genetic şi are o penetrabilitate variabilă, putînd fi recunoscută prin aceleaşi manifestări pe linie ascendentă la unul sau ambii părinţi, sau colateral, la unii din fraţi şi surori, fără a prezenta ca forme de boală o aceiaşi identitate şi intensitate.

Incidenţa ei este greu de a fi estimată, proporţia copiilor cu risc faţă de bolile atopice fiind apreciată de unii autori între 6 şi 10%.

Nu se cunosc încă particularităţile prin care acest fond genetic poate fi transmis. Se consideră totuşi că populaţia de limfocite ar avea transmisă o anomalie legată de structura şi funcţionalitatea lor, ce ar permite în aceste condiţii sensibilizarea cu mare uşurinţă a limfocitelor T şi cooperarea lor cu limfocitele B, condiţionat de alergenii specifici, inducînd sinteza IgE cu o deosebită afinitate faţă de mastocite, de care se fixează foarte rapid, pentru a declanşa apoi la un nou contact eliberarea mediatorilor chimici.

Funcţionalitatea anormală a limfocitelor poate fi pusă în evidenţă cu ajutorul testului pozitiv la copiii cu diateză atopică, de inhibare a migrării macrofagelor, din culturile de limfocite în contact cu alergenul specific.

Ca o caracteristică ce pare a fi comună aceloraşi membrii de familie cu diateză atopică, se raportează şi prezenţa unei aceleiaşi structuri HL-A, fără a fi însă legată de un anumit grup din sistemul HL-A.

Bolile atopice recunosc ca trăsături comune, pe lîngă antecedentele heredocolaterale ale atopiei, manifestate sub diferite forme, şi o creştere însemnată a nivelelor serice ale IgE, precum şi o creştere semnificativă a valorilor absolute ale eozinofilelor.

Bolile alergice cu mod de producere prin **reacţii de tip II**, sau citotoxice, implică prezenţa de anticorpi şi antigene specifice, cu fixarea specifică a anticorpilor pe anumite antigene din structura membranei bazale a unor celule.

Prin diferite mecanisme, aceste reacţii vor determina citoliza lor gravă atunci cînd aceste celule sînt libere, sau mai lentă cînd ele sînt fixate în unele ţesuturi.

Cel mai ades acest tip de reacţii este întîlnit ca mod de răspuns la unii copii faţă de unele medicamente, care pătrunse în organism induc producerea de anticorpi specifici, în concentraţii crescînde, cu rol citotoxic. De reţinut este şi faptul că unele substanţe medicamentoase pot induce mai degrabă reacţii hiperergice de alt tip, cum este cel reaginic, anticorpii produşi fiind IgE.

Manifestările alergice caracteristice reacţiilor de tip II pot fi de asemenea întîlnite şi în diferitele boli auto şi izoimune, din rîndul cărora sînt citate : sindromul Goodpasture, hemosideroza pulmonară idiopatică, purpura idiopatică trombocitopenică, unele vasculite, tiroidita Hashimoto, reacţiile transfuzionale în sistemul OAB etc.

Reacţiile hiperergice **de tip III** sînt mediate de complexele imunotoxice, antigenul în cauză fiind reprezentat de diferite substanţe solubile prezente în circulaţie sau la nivelul diferitelor umori, cu proprietăţi de a determina sinteza unor anticorpi specifici şi de a forma unele complexe antigen-anticorp cu acţiune toxică faţă de structurile cu care vin în contact. Aceste complexe au proprietatea de a fixa şi activa sistemul complementului, acţiune hotărîtoare în declanşarea distrucţiilor produse, a căror agravare se accentuează pe măsură ce cresc cantitativ aceste complexe.

Antigenul în cauză poate fi reprezentat de diferite substanţe elaborate de unele microorganisme, citîndu-se unele mucegaiuri, micoze, unii germeni sau protozoare etc., precum şi serurile de animale sau unele medicamente şi chiar laptele de vacă

Complexele toxice astfel formate pot determina diferite leziuni, produse prin meca-

Scanned with OKEN Scanner

nisme diverse, fiind condiţionate totodată de structura antigenului, cantitatea de anticorpi şi complexe formate, modul de activare a complementului, procesele inflamatorii şi locul unde acestea se produc.

Reacţiile hiperergice de tip III au un caracter întîrziat, fiind denumite şi reacţii de tip Arthus, după numele celui ce le-a reprodus experimental la animal.

Dacă în cadrul reacţiilor alergice de tip reaginic anticorpii responsabili sînt IgE, în cadrul acestor reacţii alergice prelungite, anticorpii sînt formaţi de către unele precipitine, în componenţa cărora intră IgM şi IgA.

Aceste precipitine prezentînd, se pare, un mod preferenţial de a se fixa la nivelul endoteliului vascular, vor dezvolta, odată cu activarea sistemului complementului şi în prezenţa lui, hipersensibilizarea caracterizată în timp printr-o activitate citotoxică marcată, mai ales la nivelul organelor şi ţesuturilor intens vascularizate.

Leziunile produse într-o primă etapă vor îmbrăca aspectele caracteristice ale unor procese inflamatorii însoţite apoi de leziuni distructive vasculare locale şi perivasculare, constînd din edem şi infiltrat leucocitar interstiţial, dilatarea vaselor, urmată de trombozarea lor cu alterarea peretelui vascular, deslipirea endoteliului de membrana bazală şi necroza lui, precum şi apoi de alterarea şi necroza fibrelor conjunctive şi ale celulelor din ţesutul perivascular.

Acestor leziuni de tipul infiltratului leucocitar, li se alătură plasmocitele în timp, capabile să sintetizeze in situ anticorpii, precum şi aglomerările granulare de imunoglobuline şi componente ale complementului, situate cel mai ades la nivelul exterior al membranei bazale celulare, modificîndu-i chiar structura sa.

Toate aceste leziuni apar ca o consecinţă a punerii în libertate a unora din complexele complementului, care se pot fixa nespecific pe membrana celulară, declanşînd prin activarea secvenţială a componentelor următoare liza celulară.

Pe lîngă aceste efecte activatoare litice are loc şi activarea unor factori ai coagulării cu rol în creşterea eliberării unor substanţe chimice cum sînt kininele, activatoare de asemenea ale complementului seric.

Manifestările acestui tip de reacţii sînt variate, diversitatea şi intensitatea lor fiind în raport cu structura şi cantitatea de antigen, persistenţa şi expunerile repetate, locul de pătrundere şi dispersarea lui în organism, cantitatea de anticorpi indusă, precum şi cu relaţiile determinate în cadrul complexelor citotoxice produse.

În unele situaţii cînd antigenul în exces formează complexe dispersate în întreaga circulaţie, reacţiile mediate de complexele imunotoxice pot îmbrăca un caracter sistemic asemănător celor de tip anafilactic, uneori foarte grave, ca în boala serului.

De cele mai multe ori manifestările întîlnite sînt localizate la nivelul unor ţesuturi şi organe cu o bogată vascularizaţie, cum ar fi ţesutul pulmonar, rinichii, tegumentele etc.

Printre bolile produse prin astfel de mecanisme sînt citate : astmul intrinsec, boala de plămîni a fermierului, pneumoconioza, hepatita cronică agresivă, unele glomerulopatii şi chiar unele din afecţiunile imune complexe.

Manifestările reacţiilor hiperergice de **tip IV**, de hipersensibilizare întîrziată, mediată de celule, recunosc ca element esenţial de participare limfocitul T, care prin mecanisme încă necunoscute este activat de diferite antigene prezente pe suprafaţa lui, din rîndul cărora fac parte anumite virusuri, bacterii sau fungi, unele substanţe chimice sau chiar unele proteine proprii organismului.

Urmare activării populaţiei de limfocite T, din partea sistemului limfatic apar unele modificări, caracterizate pe de o parte de proliferarea lor blastică şi hipertrofia ganglionilor limfatici, cu tendinţa de distrugere a antigenului, iar pe de altă parte de modificările structurale şi funcţionale ale limfocitelor T, cu eliberarea în mediul ambiant a unor substanţe active cum sînt factorul de inhibare a migrării macrofagelor, limfokinele, factorul chemotactic, factorul reactiv cutanat sau cel mitotic.

Din rîndul diferitelor afecţiuni sau stări patologice în cadrul cărora sînt întîlnite manifestările alergice ale reacţiilor de hipersensibilizare mediată fac parte dermatitele

Scanned with OKEN Scanner

de contact, infecţia tuberculoasă, unele infecţii virale însoţite de leziuni cutanate, sau cu fungi şi unele protozoare, unele înţepături de insecte, ca şi refecţia de celule canceroase, sau de grefă la început.

În continuarea acestui capitol, vor fi prezentate numai unele din bolile alergice întîlnite la copil, o parte din ele fiind descrise în diferite alte capitole.

BOLI ALERGICE RESPIRATORII

Din rîndul acestor afecţiuni cunoscute şi întîlnite la copil fac parte : rinitele alergice, otita medie seroasă recurentă alergică şi astmul bronşic, descris în volumul II pag. 109, denumite şi boli atopice ale căror mecanisme de producere recunosc reacţiile hiperergice de tip I, reaginic, precum şi alveolita extrinsecă alergică, numită şi pneumonia prin hipersensibilizare sau plămînul fermierului, infiltratul pulmonar cu eozinofile, aspergiloza pulmonară, alveolitele fibroase, angeitele alergice pulmonare din cadrul sindromului Goodpasture şi al hemosiderozei pulmonare idiopatice şi pneumopatia prin precipitine ale laptelui de vacă, apărînd ca manifestări pulmonare parenchimatoase cu mecanisme de producere prin reacţii hiperergice de tip II sau III.

Rinita alergică. Este considerată ca cea mai comună formă de manifestare a bolilor atopice datorită faptului că mucoasa nazală este prima şi cel mai ades agresionată de alergenii inhalaţi.

Totuşi, frecvenţa rinitei alergice la copil şi în ţara noastră nu pare a fi mare, incidenţa ei în diferite ţări ale lumii fiind raportată pînă la 10% în rîndul populaţiei adulte.

Însuşindu-şi ca mecanisme patogenice reacţiile hiperergice de tip reaginic, unii autori o denumesc şi *rinita alergică mediată de IgE.*

Tulburările fiziopatologice, consecutive eliberării excesive a mediatorilor chimici la nivelul mucoasei nazale sensibilizate, recunosc drept factori agresivi o multitudine de alergeni din rîndul cărora un loc important îl deţin polenurile unor diferiţi arbori, arbuşti, graminee sau alte plante, praful de casă, unii fungi etc., de fapt acei alergeni foarte mult răspîndiţi în atmosferă, în mod permanent sau sezonier.

În raport cu modalităţile lor de manifestare, sînt descrise două forme clinice de rinită alergică şi anume : *forma sezonieră*, periodică sau recurentă, cunoscută şi sub denumirea de febră de fîn şi *forma perenă* sau aperiodică.

Fiecare din aceste forme are ca trăsături comune : aceleaşi modificări biologice caracterizate de nivelele serice crescute ale IgE ; prezenţa în cantităţi mari a IgE în secreţia nazală în absenţa unor infecţii supraadăugate şi a terapiei cortizonice ; o hipereozinofilie aproape constantă ; precum şi prezenţa aceloraşi procese inflamatorii ale mucoasei nazale ; diferenţierea lor rezultînd din natura alergenilor sensibilizanţi şi unele manifestări clinice.

Ca element comun, aceste forme mai prezintă şi un acelaşi mod de răspuns la testele de provocare locală cu alergeni specifici, precum şi la cele cutanate, prin pozitivarea lor imediată.

Printre aceste criterii de diagnostic un loc esenţial îl deţin şi informaţiile anamnestice din care să reiasă precizarea atopiei, existentă prin diversele sale manifestări în antecedentele heredocolaterale şi personale ale copilului.

Din punct de vedere clinic, forma perenă debutează de cele mai multe ori înaintea vîrstei de 2 ani, asociindu-i-se adeseori astmul bronşic.

Dintre simptomele caracteristice pe primul plan se situează manifestările legate de procesele inflamatorii ale mucoasei nazale, ce îmbracă un caracter permanent, dar care sînt mai accentuate în cursul iernii.

În general, aceşti copii au senzaţia unui nas mereu înfundat, însoţit constant de secreţii seroase şi sero-mucoase, mai mult sau mai puţin abundente, de prurit nazal şi strănut, foarte pronunţat mai ales în cursul dimineţii, uneori în rafale şi chiar sub forma unor crize paroxistice, mucoasa nazală fiind în permanenţă hiperemiată.

Adeseori, aceşti copii sînt anorexici, anxioşi şi mai iritabili, obosesc uşor şi fac frecvente infecţii supraadăugate de căi respiratorii, însoţite de tuse spastică şi *wheezing*, manifestări ce pot fi determinate de către antigenii din mediu.

Scanned with OKEN Scanner

Nu rareori pruritului nazal i se alătură şi cel faringian, iar hipersecreţiilor nazale, cele lacrimale.

Intensitatea manifestărilor întîlnite este condiţionată de gradul de hipersensibilizare a copilului şi de încărcătura poluantă a alergenilor din atmosfera ambiantă a locuinţei copilului, alergenii fiind conţinuţi de obicei în amestecul prafului din casă.

Manifestările clinice ale rinitei alergice sezoniere recunosc o simptomatologie asemănătoare formelor perene, dar debutul lor se înscrie de obicei după vîrsta de 3 ani şi îmbracă un caracter periodic, sezonier, prin modul de apariţie al episoadelor ei de manifestare, de cele mai multe ori la sfîrşitul primăverii şi începutul verii, sau la început de toamnă, în raport cu alergenii sensibilizanţi, în cauză fiind diferitele polenuri, mai ales cel de *Ambrozia*.

Rinita alergică sezonieră este din această cauză mai rar întîlnită, predominenţa ei înregistrîndu-se în zonele cu climă temperată.

Debutul aparent al fiecărui episod are de cele mai multe ori un caracter acut, întîlnindu-se uneori şi forme supraacute, paroxistice, însoţite de manifestări respiratorii de tip astmatiform, sau din partea sistemului nervos, constînd din oboseală, anxietate, stare de iritabilitate sau de depresiune.

Diagnosticul rinitei alergice se precizează odată cu stabilirea cadrului ei atopic şi cu ajutorul investigaţiilor amintite, de o deosebită importanţă pentru prognostic şi tratament înscriindu-se testele cutanate la diferiţi alergeni posibili, a căror temeinicie rezidă din însăşi alergenii utilizaţi în concordanţă cu cei din mediu şi acurateţea tehnicii aplicate.

Dintre complicaţiile cele mai frecvente sînt de amintit otita seroasă recurentă, sinuzitele care pot fi precizate cu ajutorul examenelor radiologice, sau unele anomalii dentare, întîlnite mai ales în formele perene, de temut păstrîndu-se însă astmul bronşic.

Tratamentul rinitei alergice se adresează unor măsuri ce vizează scoaterea copilului din starea morbidă şi prevenirea reapariţiei manifestărilor ei patologice.

Cea mai utilă măsură constă din îndepărtarea din mediu a antigenului cauzal, cu deosebire pentru formele perene şi schimbarea domiciliului copilului în cele sezoniere, care nu întotdeauna sînt atît de uşor de realizat, urmată de hiposensibilizarea copilului la aceşti antigeni, cu diferite vaccinuri corespunzătoare lor.

Corticoterapia, medicaţia antihistaminică, cea vasoconstrictoare locală, sau de activare a alfa-receptorilor, administrate cu prudenţă şi în cure de scurtă durată, pot avea efecte foarte bune, de jugulare a manifestărilor acute, după cum, curele sanatoriale balneofizioterapice pot fi de asemenea utile, după scoaterea copilului din starea de boală.

Otita medie seroasă alergică recurentă. Este rar întîlnită şi face parte de asemenea din rîndul bolilor atopice, debutînd de obicei în cursul primei şi celei de a doua copilării, rareori după vîrsta de 7 ani.

Se caracterizează clinic prin apariţia periodică a unor secreţii auriculare prelungite, la început seroase apoi mucoase, mai vîscoase, nepurulente, anticipate adeseori de o rinită alergică şi însoţite de modificări constante şi importante ale timpanului, constînd din distorsia membranei lui, retracţia cicatricială, opacifierea sau perforarea lui, precum şi de reducerea variabilă şi reversibilă a acuităţii auditive, cercetată cu ajutorul examenelor audiometrice.

Nu rareori este confundată la debutul ei cu o otită infecţioasă seroasă, trenantă, prost tratată şi transformată într-o formă aşa-zisă purulentă.

Procesele inflamatorii de la nivelul trompei lui Eustachio şi a urechii medii, determinate de conflictul antigen-anticorp rezultat din sensibilizarea mucoasei lor de către alergenii inhalaţi, implică necesitatea precizării fondului constituţional al diatezei atopice, evidenţiabil într-o proporţie foarte mare prin prezenţa unor boli alergice la unul sau ambii părinţi şi alte manifestări la copil.

Totodată, testele cutanate sînt pozitive la unii din alergeni, ca şi testele de provocare, fiind crescute şi nivelele serice ale IgE, precum şi numărul eozinofilelor din secreţia nazală.

Tratamentul bolii vizează aceleaşi măsuri specifice şi generale ca în rinita alergică,

Scanned with OKEN Scanner

obligînd în plus adenectomia şi îngrijiri de specialitate.

Printre complicaţiile de temut se înscriu infecţiile supraadăugate şi pierderea ireversibilă a auzului.

Alveolita extrinsecă alergică. Întîlnită mai mult la adulţi în raport cu deprinderile şi locul lor de muncă şi în mod excepţional la copil, alveolita extrinsecă alergică mai este denumită şi *pneumonia prin hipersensibilizare* la alergeni şi anticorpi precipitanţi cunoscuţi.

În etiopatogenia acestui tip de manifestări alergice ale parenchimului pulmonar intervin diferiţi alergeni, numărul lor fiind în continuă creştere.

Mecanismele lor de hipersensibilizare recunosc ca mod de răspuns reacţiile hiperergice de tip III mediate de complexele imunotoxice.

Se pare totuşi că în ansamblul lor aceste mecanisme uneori se completează în unele forme şi cu componente ale mecanismelor de tip II şi IV.

Alergenii în cauză sînt constituiţi din diverse substanţe organice înglobate în praful din mediul de muncă sau viaţă al bolnavului, pe care îl inhalează în mod repetat, devenind astfel capabili să determine, prin intermediul unor precipitine sau anticorpi precipitanţi elaboraţi, sensibilizarea parenchimului pulmonar şi ulterior starea de boală, recunoscută sub forma unor pneumopatii interstiţiale granulomatoase.

S-au identificat pînă în prezent un număr însemnat de astfel de alergeni şi anticorpi precipitanţi, definindu-se pentru fiecare dintre aceste tipuri o anumită boală.

Pot fi astfel citate: *boala fermierului*, cum de altfel mai este denumită pneumonia prin hipersensibilizare, datorită primelor cazuri identificate în care alergenul este reprezentat de fînul mucegăit, iar anticorpii faţă de actinomicetele termofile; *boala crescătorilor de păsări*, în care alergenul este reprezentat de fulgii şi dejecţiile lor; *boala lucrătorilor în mediu cu malţ şi a brînzarilor*, datorită mucegaelor din orz sau brînză; *aspergiloza alergică* prin diverşi alergeni în care s-au identificat anticorpii la aspergillus fumigatus; *boala aerului condiţionat; plămînul inhalatorilor de extrase de hipofiză* etc.

În marea lor majoritate aceste afecţiuni sînt caracteristice adultului şi apar ca boli profesionale.

Manifestările clinice sînt condiţionate de gradul de sensibilizare a parenchimului pulmonar, precum şi de intensitatea, durata sau permanenţa contactului cu alergenii din mediul poluat.

Ele pot îmbrăca un caracter acut, subacut sau cronic, formele cronice interferîndu-se adeseori cu episoade acute.

Aceste manifestări sînt dominate de simptomatologia caracteristică unei pneumopatii interstiţiale spastice, obstructive, cu tuse, dispnee expiratorie, respiraţie şuierătoare şi uneori raluri subcrepitante sau crepitante la ascultaţie, mai ales în formele cu evoluţie acută, exprimînd astfel un grad de insuficienţă respiratorie mai mult sau mai puţin intensă, iar din punct de vedere radiologic prin imagini caracteristice prinderii interstiţiului, interesînd mai mult lobii superiori.

Din punct de vedere anatomo-patologic, leziunile întîlnite sînt dominate, în formele acute, de modificările caracteristice proceselor de tip granulomatos, recunoscîndu-le prin prezenţa celulelor gigante, a unor incluzii şi a granuloamelor, iar în cele cronice prin apariţia celulelor plasmatice, a foliculilor limfoizi şi a fibrozei alveolare.

Formele evoluate cu fibroză pulmonară trebuiesc bine diferenţiate de alveolitele intrinsece, determinate de asemenea prin mecanismele imunologice, în cadrul cărora rolul esenţial îl deţin însă autoanticorpii nespecifici, spre deosebire de alveolitele extrinsece determinate de precipitine specifice, multe dintre ele putînd fi identificate prin examene imunologice.

Tratamentul alveolitelor extrinsece alergice, în scop curativ şi profilactic, constă în primul rînd din scoaterea copilului din mediul poluat şi administrarea medicaţiei cortizonice, cu efecte foarte bune mai ales în formele incipiente, precum şi din prevenirea şi combaterea eventualelor infecţii respiratorii supraadăugate, cu care adeseori se complică.

Infiltratul pulmonar cu eozinofile. Este rar întîlnit la copil, adeseori descoperit ocazional în cursul unor examene radiologice,

Scanned with OKEN Scanner

însoţind un astm bronşic, sau apărînd ca o entitate de sine stătătoare.

Infiltratul pulmonar cu eozinofile mai poate fi întîlnit şi în cursul altor boli cu imunitate complexă, din rîndul cărora se înscriu sindromul Wegener, denumit şi granulomatoza letală, sau periarterita nodoasă, după cum în afara astmului bronşic el mai poate să apară şi în cursul aspergilozei alergice pulmonare.

Infiltratul pulmonar cu eozinofile este clasic cunoscut şi sub denumirea de sindrom Löffler, care reprezintă de fapt forma sa fugace însoţită şi de o eozinofilie sanguină crescută.

Sindromul Wegener, granulomul sau granulomatoza letală, este rar întîlnit, cu predominenţă la băieţi, caracterizîndu-se din punct de vedere patologic prin leziuni sistemice granulomatoase distructive ale vaselor, limitate uneori la nivelul căilor respiratorii superioare şi al parenchimului pulmonar sau chiar al rinichilor.

Manifestările respiratorii constau, pentru căile superioare din rinoree, însoţită uneori de secreţii purulente, epistaxis, ulceraţii distructive şi progresive ale mucoasei nazale şi palatine, iar cele pulmonare, din hemoptizii, tuse cu secreţii hemoptoice şi unele reacţii pleurale.

Ca simptome generale se citează în mod constant prezenţa febrei şi alterarea stării generale, iar în cazurile în care se asociază şi leziunile renale, tabloul clinic se întregeşte şi cu manifestările caracteristice unei glomerulonefrite.

Evoluţia bolii este gravă, fatală în timp, formele evoluate însoţindu-se de splenomegalie, manifestări neuropsihice, articulare sau din partea altor organe, prin examenul anatomo-patologic punîndu-se în evidenţă leziunile difuze vasculare granulomatoase.

Examenele biopsice pulmonare vor remarca de asemenea prezenţa leziunilor distructive granulomatoase situate la nivelul parenchimului pulmonar şi alterările vasculare caracteristice, precum şi a eozinofilelor în număr foarte mare în exudatul alveolar.

În toate aceste cazuri este prezentă şi aproape constantă şi o hipereozinofilie sanguină.

Examenele radiologice vor releva aceste leziuni pulmonare prin imagini caracteristice ce constau din prezenţa în parenchimul pulmonar a unor infiltrate macronodulare diseminate, neomogene şi rău conturate, cu tendinţă la escavare.

Cauzele acestui sindrom sînt încă necunoscute, presupunîndu-se că la originea lui ar fi vorba de unele reacţii de tip alergic în care antigenul incriminat este reprezentat de unele infecţii virale sau medicamente.

Boala nu este încă stăpînită din punct de vedere terapeutic, conduita de urmat adresîndu-se medicaţiei cortizonice şi imunosupresive, din rîndul cărora sînt de preferat *azathioprina şi ciclofosfamidele,* cu rezultate incerte.

Sindromul Löffler este forma cu evoluţie tranzitorie şi benignă a infiltratului pulmonar cu eozinofile fără astm sau alte boli însoţitoare, în etiologia căruia pot fi întîlnite drept cauze infestările cu ascarizi, toxocara sau alţi paraziţi, manifestările clinice respiratorii fiind de cele mai multe ori şterse sau puţin semnificative.

De cele mai multe ori această afecţiune este descoperită radiologic şi precizată cu ajutorul investigaţiilor biologice şi a eventualei biopsii pulmonare.

Din punct de vedere clinic, în afara simptomelor proprii infestărilor parazitare în cauză, copilul mai poate prezenta o tuse rară, uneori chinuitoare, o respiraţie mai zgomotoasă şi înăsprită sau chiar unele raluri bronşice difuze, precum şi unele dureri sau chiar un junghi toracic, o stare febrilă sau subfebrilă, manifestări ce pot dura o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp, fără să ridice probleme deosebite.

Radiologic va putea fi pusă în evidenţă, întîmplător sau cu ocazia acestor manifestări întîlnite, prezenţa, cu durată de cîteva zile sau săptămîni, a unor condensări infiltrative uniforme, omogene, de mărimi variabile răspîndite în parenchimul pulmonar.

Modificările biologice, constant întîlnite în cursul infiltratului pulmonar cu eozinofile, rezidă din hipereozinofilia sanguină şi din spută, adeseori foarte crescută şi creşterea de asemenea semnificativă a IgE din sînge, raportîndu-se în unele cazuri prezenţa în ser şi a unor anticorpi circulanţi, precum şi,

Scanned with OKEN Scanner

pe lîngă pozitivarea unor teste cutanate de tip imediat, şi a unor reacţii tardive.

Din această cauză în patogenia acestui sindrom este incriminată intervenţia combinată a unor reacţii hiperergice de tip I, III şi/sau IV, în cadrul cărora antigenul vinovat este exprimat de către toxinele paraziţilor infestanţi

Histopatologic, biopsia pulmonară va evidenţia prezenţa în exudatul alveolar a unui conţinut bogat în eozinofile şi celule mononucleare.

Diagnosticul diferenţial al infiltratului Löffler, prin imaginile sale şi manifestările clinice prezentate, trebuie făcut în primul rînd cu tuberculoza pulmonară, mai ales dacă se urmăreşte reducerea evoluţiei lui recurgîndu-se la terapia cortizonică.

Evoluţia spontană a acestui tip de infiltrat cu eozinofile este bună, chiar dacă uneori poate dura mai multe săptămîni, sau imaginile lui radiologice să îmbrace un caracter migrator.

Tratamentul de bază al acestei afecţiuni se adresează unor măsuri terapeutice vizînd factorii etiologici în cauză, respectiv paraziţii intestinali sau hepatici determinanţi, putîndu-se recurge pentru scurtarea evoluţiei la medicaţia cortizonică.

Pneumopatia cu precipitine la laptele de vacă. O formă particulară de manifestare a bolilor pulmonare alergice este reprezentată şi de infiltratul pulmonar recurent prin hipersensibilizare la laptele de vacă, sindrom cunoscut şi sub denumirea de infiltratul pulmonar sau pneumopatia cu precipitine la laptele de vacă.

Laptele de vacă folosit cu precădere în alimentaţia copilului şi îndeosebi a sugarului, prin conţinutul său bogat în proteine heterogene, dar mai ales prin globulinele sale, poate determina foarte devreme, în mod direct sau conjugat cu alţi alergeni, o hipersensibilizare a organismului, exteriorizîndu-se clinic printr-o varietate de manifestări înglobate generic sub denumirea de intoleranţă la laptele de vacă.

Se apreciază de unii autori că intoleranţa la laptele de vacă poate fi întîlnită într-o proporţie de pînă la 20% în rîndul sugarilor alimentaţi artificial.

O parte însemnată a modalităţilor de manifestare a acestei intoleranţe poate fi recunoscută prin diverse tulburări dispeptice, care în formele cele mai severe îmbracă aspectul unei diarei cronice cu steatoree, după cum de o mare severitate se înscriu şi hemoragiile digestive oculte capabile să determine o anemie feriprivă sideroacrestică.

Un alt tip de manifestări este reprezentat de reacţiile alergice cutanate întîlnite sub forme variate.

Un loc de o deosebită însemnătate îl deţine şi pneumopatia sau infiltratul cu precipitine la laptele de vacă, chiar dacă această modalitate de manifestare este rară.

Fiecare din aceste tipuri de manifestări poate fi întîlnit ca atare sau să se intrice între ele, nu rareori manifestărilor digestive asociindu-li-se cele cutanate.

Şi infiltratul pulmonar recurent prin hipersensibilizare la laptele de vacă se însoţeşte de asemenea de manifestări din partea altor organe, care de foarte multe ori se pot situa pe un prim plan, aşa cum sînt de fapt manifestările digestive, întîlnite de la debutul acestui sindrom.

Manifestările respiratorii se fac cunoscute clinic din primii 2 ani de viaţă şi îmbracă cel mai frecvent caracterul unei simptomatologii comune cu a patologiei intercurente, dar trenante, de căi respiratorii superioare şi a unei pneumopatii interstiţiale, însoţindu-se adeseori şi de manifestările proprii unei otite medii. Astfel, obstrucţia nazală, rinorea, tusea frecvent spastică şi trenantă, disnpneea expiratorie, respiraţia zgomotoasă şi chiar *wheezing*-ul sînt constant prezente şi au un caracter de durată, copilul prezentînd în acelaşi timp şi unele manifestări de ordin digestiv ca anorexie, vărsături şi scaune diareice.

Concomitent copilul scade în greutate şi devine palid, evidenţiindu-se prin examene hematologice asocierea şi a unei anemii feriprive, consecutive hemoragiilor oculte digestive.

Examenele radiologice pulmonare repetate vor pune în evidenţă prezenţa cu caracter recurent a unor infiltrate micro sau macronodulare difuze, sau predominînd perihilar, iar în unele cazuri aspectele caracteristice ale unei hemosideroze pulmonare cu care se poate complica.

Scanned with OKEN Scanner

Eozinofilia sanguină şi uneori nivelele serice ale IgE sînt crescute, putîndu-se pune în evidenţă prin investigaţii imunologice şi prezenţa unor multiple precipitine la laptele de vacă.

Evoluţia acestui sindrom îmbracă un caracter recurent, fiecare episod durînd în general cîteva săptămîni, pentru ca dispariţia bolii să se realizeze odată cu suprimarea din alimentaţie a laptelui de vacă, sau în unele cazuri să se petreacă în mod spontan.

BOLI ALERGICE CUTANATE

Manifestările alergice cutanate ale diferitelor reacţii hiperergice, în raport cu celelalte tipuri de manifestări, sînt întîlnite la copil cu o mai mare frecvenţă, individualizîndu-se ca entităţi clinice bine definite şi recunoscîndu-le ca atare, sau asociindu-se altor boli şi dezordini alergice.

Urticaria, sub diferitele sale forme de manifestare, edemul sau boala Quincke, edemul angioneurotic ereditar, dermatita atopică, dermatitele de contact, diferitele eriteme reactive, din rîndul cărora fac parte eritemul nodos şi cel multiform, reacţiile alergice cutanate la medicamente se înscriu ca formele cele mai pregnante ale acestor boli alergice cutanate, cunoscute şi sub denumirea de dermatoze alergice.

Recunoscînd în etiopatogenia lor pe de o parte acţiunea numeroşilor factori agresivi constituiţi ca alergeni şi pătrunşi în organism pe diferite căi, precum şi modalităţile variate de răspuns ale diferitelor tipuri de reacţii hiperergice, nu rareori asociate între ele, iar pe de altă parte, participarea, cel puţin în unele forme de boală, a unor factori constituţionali mai uşor de a fi recunoscuţi, din rîndul acestor afecţiuni numeroase forme putînd îmbrăca aspecte mai grave de manifestare, după cum unele din ele să se prezinte sub forma unor boli mai puţin severe şi cu o simptomatologie variată.

În continuare astfel vor fi descrise cele mai semnificative dintre aceste boli.

Urticaria. Este una dintre cele mai frecvente afecţiuni cutanate întîlnite la copil.

Se apreciază de unii autori că cel puţin 20% din populaţie a prezentat în antecedentele sale o urticarie, fiind mai frecvent afectat sexul feminesc.

Apărînd ca o reacţie vasculară însoţită de reacţii inflamatorii perivasculare, situată la nivelul superior al dermului, acest tip de manifestări alergice cutanate se particularizează *din punct de vedere clinic* prin apariţia bruscă, la un interval de timp relativ scurt după ingerarea unor alimente sau medicamente, a unor injecţii, a contactului cu unele substanţe, sau după unele înţepături de insecte, a unor papule de diferite mărimi, în număr mai mic sau mai mare, localizate sau generalizate, bine delimitate sau uneori confluente, de culoare roşietică în totalitatea lor sau numai la periferie, însoţite constant de un prurit, adeseori foarte intens, papule a căror durată poate fi de cîteva ore sau zile şi să apară în valuri succesive imediate sau distanţate în timp.

Leziunile papuloase caracteristice urticariei, exprimate de edemul şi vasodilataţia însoţită de permeabilitatea crescută a capilarelor din teritoriile respective, mai pot uneori evolua, în raport cu modificările histopatologice locale şi spre alte forme de elemente urticariene, cum sînt cele buloase şi hemoragice sau pigmentare etc., impunînd diferenţierea lor prin această asemănare de manifestările unor forme de boală bine conturate, cum sînt prurigo strofulusul, urticaria pigmentară, sau manifestările cutanate din cursul unor afecţiuni sistemice.

Urticaria, în cele mai multe din cazuri apare ca o afecţiune de durată, dar autolimitată, cu evoluţie în episoade de cîteva zile, fiecare din noile pusee eruptive fiind condiţionate de contacte noi şi repetate cu diferiţi alergeni, descriindu-se şi unele forme în care aceste pusee îmbracă un caracter trenant sau cronic.

Modificările histopatologice ale straturilor superficiale ale dermului, caracteristice leziunilor de tip urticarian, în unele cazuri se pot extinde şi asupra celor profunde şi chiar asupra ţesutului subcutanat şi să determine instalarea unei forme clinice mai severe de *urticaria gigantă*, a cărei simptomatologie va recunoaşte prezenţa placardelor urticariene, confluente şi intens edematiate, precum şi afectarea uneori a căilor respiratorii şi a tractului digestiv.

Scanned with OKEN Scanner

Această formă trebuie diferenţiată de edemul angioneurotic, cunoscut mai degrabă sub denumirea clasică de edem Quincke, care se particularizează din punct de vedere histopatologic prin leziunile ce interesează capilarele ţesutului subcutanat, însoţite de infiltrarea exudativă de la acest nivel.

Diferenţierea esenţială dintre urticarie şi edemul Quincke ar consta se pare tocmai din aceste particularităţi histopatologice cu corespondentul lor clinic, factorii etiologici, mecanismele patogenice cunoscute, mediatorii chimici antrenaţi în aceste procese fiind aceleaşi.

Etiologia urticariei este foarte variată, rămînînd totuşi necunoscută în multe din cazuri, după cum pot fi recunoscute sau să rămînă necunoscute şi mecanismele sale de producere.

Prin mecanismele imunoalergice şi alergenii cunoscuţi, se detaşează sigur unele forme de urticarie produse de alergenii alimentari sau medicamentoşi, cei de contact sau injectaţi şi cei parazitari sau infecţioşi.

Din rîndul acestora se înscriu : albuşul de ou, carnea şi diferite alte produse de peşte sau crustacee, laptele de vacă, unele fructe ca zmeura, fragile, căpşunile, nuca, arahidele, cartofii, ciocolata şi multe alte alimente cu conţinut bogat în proteine heterogene ; numeroase medicamente, mai ales penicilina de biosinteză şi cele semisintetice, streptomicina, sulfamidele, aşpirina, diferite seruri de provenienţă animală, unele hidrolizate de proteină şi soluţii macromoleculare, unele produse din sînge etc., numărul lor fiind în continuă creştere ; înţepăturile unor insecte ; diferite pulberi organice sau neorganice industriale din mediul ambiant ; paraziţii intestinali.

Urticaria, în multe din aceste cazuri, apreciate de unii autori pînă la 1/3 din ele, poate să însoţească sau să apară la copii cu antecedente sau manifestări atopice, chiar şi după inhalări de mucegaiuri, polenuri sau praful de casă.

În condiţiile formelor de urticarie de origine sigur alergică, manifestările patologice întîlnite au ca substrat fiziopatologic răspunsul hiperergic al conflictului petrecut la nivelul vaselor dermului dintre antigeni şi anticorpii IgE fixaţi pe mastocite, conflict în cadrul căruia este implicat şi sistemul complementului, urmat de eliberarea substanţelor chimice vasoactive amintite, capabile să determine în final vasodilataţia şi infiltrarea exudativă perivasculară corespunzătoare modificărilor histopatologice caracteristice.

Pentru o categorie însemnată de forme, mecanismele lor de producere nu sînt încă precizate, din rîndul lor făcînd parte formele de urticarie : papuloasă ; colinergică ; psihogenă ; pigmentară ; urticaria din cursul bolilor maligne şi de colagen ; urticaria de origine fizică la frig, căldură, lumină şi prin iritaţie mecanică ; dermografismul ; eritemul multiform.

Totuşi, hipersensibilizarea la aceşti factori amintiţi, ca şi mecanismele ei de producere încă necunoscute se caracterizează în final, cel puţin pentru o parte dintre ei, prin aceleaşi tulburări vasomotorii produse de mediatorii chimici eliberaţi, permiţînd încadrarea lor de asemenea în rîndul formelor de urticarie de origine alergică.

În rîndul acestor categorii de urticarie există şi unele forme de origine neimunologică, cum par a fi multe dintre cazurile de urticarie psihogenă, deşi uneori urticaria alergică poate prezenta şi o componentă favorizantă de natură psihică.

De cele mai multe ori formele de urticarie prin mecanisme imunologice, în cadrul cărora pot fi intricate aproape toate tipurile de reacţii imune, apar într-un context de manifestări clinice, mai mult sau mai puţin marcate, caracteristice bolilor alergice, ce va permite din punct de vedere etiopatogenic de a putea fi încadrate în această categorie, chiar dacă mecanismele lor de producere nu sînt cunoscute.

Tratamentul urticariei urmăreşte în principal unele măsuri imediate ce vizează îndepărtarea episodului acut, dar mai ales evitarea apariţiei în timp a unor noi episoade.

Cele mai eficiente dintre aceste măsuri cu efecte imediate şi de durată constau din îndepărtarea factorilor cauzali, adresîndu-se fie unui regim dietetic lipsit de alimente cu conţinut în alergeni, fie suprimării medicamentelor cauzatoare sau a factorilor de contact şi ai celor fizici, frigul, expunerea la soare etc., fie tratamentului verminozelor,

Scanned with OKEN Scanner

infecţiilor de focar sau a celorlaltor boli în cauză.

Medicamentele folosite în tratamentul episodul acut se adresează cu precădere medicaţiei antihistaminice asociată eventual cu calciterapia, putîndu-se folosi în acest scop *Feniramin*-ul în doză de 2 mg/kg corp, *Romerganul* în doză de 1 mg/kg corp, *Benadryl*-ul în doză de 1,25 mg/kg corp, fracţionate în 4—5 doze, *Calcium-Sandosten*, sau alte preparate autihistaminice simple sau asociate cu calciu.

Local, pentru ameliorarea pruritului, poate fi folosit *mentolul* inclus în pudră de talc sau în alcool.

Mai greu de stăpînit sînt formele cu evoluţie de durată, precum şi cele cu componentă psihogenă, care impun colaborarea cu medicul psihiatru.

În formele cronice o bună indicaţie îşi găseşte *hidroxizinul*, administrat în doză de 0,5 mg/kg corp, din 4—6 ore, după cum pentru urticaria la frig este recomandat *peritolul*, formele cronice beneficiind favorabil şi de curele balneo-fizioterapice de la Olăneşti, Govora sau alte staţiuni.

Regimul alimentar al acestor copii impune respectarea unor norme igienice corespunzătoare, evitîndu-se constipaţia şi episoadele diareice, combătîndu-se toţi factorii capabili să determine o modificare a eubiozei intestinale, excesul alimentar în lapte sau alte produse şi preparate cu potenţial alergenic.

Edemul Quincke. Cunoscut şi sub denumirile de *edem angioneurotic*, *angioedem*, sau de *edem acut circumscris*, face parte de asemenea din rîndul manifestărilor alergice cu caracter acut ale tegumentelor şi mucoaselor de la nivelul unor viscere, cu deosebire ale tractului digestiv.

Determinat prin cauze şi mecanisme patogenice asemănătoare urticariei, edemul angioneurotic se diferenţiază de aceasta prin sediul unde se produc alterările vasculare şi perivasculare, consecutive mediatorilor chimici elaboraţi, precum şi prin simptomatologia caracteristică acestor leziuni histopatologice reversibile, a căror intensitate este direct proporţională cu nivelele anormale de mediatori eliberaţi.

Cum vasele interesate în aceste procese patologice sînt localizate la nivelul ţesutului subcutanat şi al mucoaselor limbii, faringelui, laringelui, de temut fiind localizarea de la nivelul glotei, sau în continuare a mucoaselor tractului digestiv descendent şi cele respiratorii, manifestările clinice corespunzătoare lor vor fi predominate de edemul inflamator caracteristic şi efectele lui.

Acest edem apare brusc, este fugace şi poate fi de o mare gravitate prin caracterul său obstructiv, atunci cînd este localizat la nivelul mucoaselor căilor respiratorii, constituindu-se în aceste situaţii ca o mare urgenţă.

Cel mai frecvent se localizează la nivelul feţei, interesînd cu deosebire regiunile palpebrale, buzele, precum şi alte teritorii bogate în ţesut celular subcutanat lax.

Acestor localizări li se pot asocia şi cele digestive sau de căi respiratorii, după cum ele se mai pot însoţi şi de diferite erupţii papuloase urticariene, izolate sau confluente, localizate sau generalizate şi foarte pruriginoase.

Starea generală a copilului poate fi mai mult sau mai puţin alterată, febra, anxietatea, starea de nelinişte fiind aproape constant întîlnite.

Apariţia edemului angioneurotic poate fi legată în numeroase cazuri de factorii lui cauzatori, alimentari, medicamentoşi sau de altă natură, cu care copilul a venit în contact la un scurt interval de timp anterior, precizîndu-se astfel şi natura lui.

Cunoaşterea acestor factori are o deosebită importanţă pentru prevenirea unor eventuale viitoare noi episoade, ce pot îmbrăca un caracter de mai mare gravitate.

Tratamentul edemului angioneurotic se adresează aceloraşi măsuri profilactice şi igieno-dietetice din urticarie, medicaţia antihistaminică folosită în tratamentul ei fiind însă mai puţin eficientă pentru a combate procesele sale inflamatorii.

În situaţiile severe, cînd edemul angajează în mod grav inflamaţia căilor respiratorii sau a tractului digestiv, se va recurge la medicaţia simpaticomimetică, foarte utilă fiind *epinefrina*, în doză de 0,1—0,2 ml, administrată subcutanat.

Cortizonicele administrate în cure de scurtă durată, pot avea de asemenea efecte favorabile, mai ales în formele nu atît de severe.

Scanned with OKEN Scanner

Angioedemul ereditar. Cunoscută şi sub denumirea de *boala Osler-Quincke*, această afecţiune se înscrie ca o eredopatie autozomală dominantă, foarte rară, dar foarte gravă, determinată de un defect înăscut al *inhibitorului C_1-esteraza*.

Cum în această afecţiune este vorba de o tulburare severă a activităţii sistemului complementului, ea a fost descrisă anterior în cadrul capitolului respectiv (vezi cap. „*unele anomalii ale sistemului complementului*").

Dermatita atopică. Cunoscută sub diferite denumiri, ca *neurodermită*, *prurigo Besnier*, sau mai degrabă de *eczema sugarului* sau *endogenă*, dermatita atopică este una dintre afecţiunile cutanate frecvente ale sugarului şi copilului cu predispoziţie alergică.

Apărînd de obicei foarte devreme, după primele luni de la naştere ca o afecţiune inflamatorie exudativă a tegumentelor, sub o succesiune de manifestări eruptive, cu localizări diferite dar mai ales situate pe pielea feţei, caracterizate prin eritem, edem şi prurit intens, dermatita atopică îşi regăseşte, ca şi alte boli atopice, o origine genetică cel puţin predispozantă, recunoscînd-o în cele mai multe din cazuri din antecedente heredocolaterale ale copilului.

Considerată ca o afecţiune genetică cu mod incriminat de transmitere recesiv sau dominant, se pare totuşi că predispoziţia genetică a dermatitei atopice ar fi de tip poligenic, formele sale cele mai severe înregistrîndu-se în rîndul copiilor ai căror părinţi sînt ambii atopici.

Incidenţa atopiei pe linie ascendentă sau colaterală la copiii cu eczemă este raportată pînă la 70% din cazuri, înregistrîndu-se intricată în numeroase situaţii şi cu alte boli heterotipice, după cum aceşti copii cu dermatită atopică, apărută foarte devreme, sînt predispuşi şi fac mai tîrziu alte boli atopice, de temut fiind astmul bronşic.

Din această cauză dermatita atopică mai este denumită şi *eczema constituţională*.

Predispoziţia genetică, constituţională, mai poate fi recunoscută şi din alte trăsături proprii atopiei, întîlnite la această categorie de copii, cum ar fi cele de ordin imunologic şi biologic sau chiar cele privind unele particularităţi anormale funcţionale comune ale tegumentelor lor.

Din punct de vedere imunologic aceşti copii pe de o parte prezintă o susceptibilitate particulară faţă de unii alergeni legată se pare de antigenii HL-A10-WG şi W-15, iar pe de altă parte răspunsul lor imunologic este condiţionat de caracteristicile proprii reacţiilor hiperergice de tip reaginic, marcate prin producţia foarte crescută a IgE, şi de către modificările anormale ale însăşi reactivităţii celulare deficitare, vinovate de caracterul tardiv al acestor tipuri de răspunsuri imunologice.

Biologic, concomitent cu creşterea numărului eozinofilelor sanguine şi în concordanţă cu modalităţile caracteristice ale răspunsului imunologic, titrul IgE serice va fi foarte mult crescut, depăşind adeseori valori de 2 500 ng/ml, faţă de nivelele lor normale de 250 ng/ml.

Răspunzătoare de reacţii consecutive conflictelor imunologice antigen-anticorp, rolul lor este esenţial, alături de mastocite, în elaborarea mediatorilor chimici vinovaţi de reacţiile locale şi generale pe care le pot determina.

În afara oricăror manifestări clinice comune atopiei, din punct de vedere biologic aceşti copii mai prezintă ca trăsătură particulară şi o scădere semnificativă sau chiar absenţa puterii histaminoprotectoare a serului lor, activitatea lui histaminopexică fiind astfel foarte scăzută sau absentă, corespunzătoare unor răspunsuri foarte scăzute ale reacţiilor de aglutinare pasivă, spre exemplu la latex-histamină sau la cuplul latex-histamină şi latex-serotonină, prezente în peste 70% la copiii cu atopie.

Anomaliile funcţionale comune ale tegumentelor copiilor atopici constau din : apariţia unor reacţii exagerate vasomotorii sub acţiunea histaminei, acetylcolinei, a altor substanţe, sau la diferite traumatisme ; diminuarea secreţiilor sudorale ; prezenţa, din cauza uscăciunii pielii, în unele zone ale sale, a paracheratozei.

Din punct de vedere clinic, dermatita atopică se conturează ca o epidermodermită eritemato-veziculoasă prurigînoasă al cărui debut se înregistrează în marea majoritate a cazurilor sub vîrsta de 2 ani şi după primele 3 luni de viaţă şi din ce în ce mai rar cu cît copilul înaintează în vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

În cele mai numeroase cazuri, primele sale manifestări sînt localizate la faţă, pe obraji, frunte, respectînd nasul şi bărbia.

Alteori aceste leziuni pot afecta de la debut pliurile cutanate şi regiunea retroauriculară, izolat sau în asociere cu cele ale feţei.

Mai rareori, ele apar de la debut, în alte regiuni, deşi mai pot fi întîlnite şi în regiunea scapulară.

Uneori, apariţia lor este precedată de modificările incluse în alimentaţia sugarului prin introducerea unor preparate noi lactate, cu făinoase sau a oului.

Ele constau din unele erupţii caracteristice ce pot evolua în mai multe etape.

Într-o primă etapă, această erupţie, localizată la nivelele amintite, se constituie sub forma unui placard eritematos, delimitat, foarte pruriginos, care se poate extinde şi transforma repede într-o suprafaţă eritemato-veziculoasă, escoriată şi zemuindă, de asemenea extrem de pruriginoasă, manifestări accentuate şi agravate prin leziunile de grataj produse de copil, cînd pot deveni sîngerînde şi să se acopere de cruste.

Această erupţie poate dura cîteva săptămîni, pentru ca apoi să se steargă treptat, pînă la dispariţia sa, sub efectul tratamentului aplicat şi mai ales dacă se evită gratajul.

Cele mai rebele şi supărătoare localizări par a fi cele retroauriculare.

După o perioadă liniştită, în mod obişnuit pot să reapară, cu caracter episodic, noi reşute eruptive păstrînd aceleaşi aspecte anatomo-clinice şi o aceiaşi localizare sau să cuprindă noi teritorii ale tegumentelor descoperite.

În foarte numeroase cazuri, pînă la 70% din ele, dermatita atopică se limitează la acest tip de erupţii, parcurgînd prin acest mod de manifestare episodic şi stereotip, o evoluţie favorabilă, ca să dispară complet după vîrsta de 2—5 ani.

Alteori această remisiune poate fi incompletă, îmbrăcînd şi alt mod de manifestare ce afectează cu precădere teritoriile de la nivelul plicilor mari, sub forma unor erupţii de tip prurigo Besnier, de aspect eczematolichenian, caracteristice eczemei copilului mai mare, de asemenea foarte pruriginoase.

Într-o etapă ulterioară, către vîrsta de şcolar mare şi la adolescenţă, în unele din cazuri dermatita atopică se va continua şi prezenta ca o neurodermită, caracteristică adultului, în placard unic sau multiple, diseminate, situate pe feţele anterioare ale coapselor, la nivelul genunchilor, gîtului, cefii, păstrîndu-şi acelaşi caracter intens pruriginos.

Uneori dermatita atopică poate debuta prin manifestările unei urticarii şi al prurigoului acut, sau să survină pe fondul unei dermatite seboreice, înregistrîndu-se în perioadele ei de stare, aşa cum se subliniază de mulţi autori, mai ales la adulţi şi la copilul mai mare, şi alte manifestări morfologice eruptive atipice, de tipul unei eczeme numulare, al dishidrozei palmoplantare, eczemei mîinilor, sau chiar al unor eritrodermii secundare.

De asemenea, în perioada lor de stare, îndeosebi erupţiile zemuinde se pot infecta cu uşurinţă cu germeni piogeni, antrenînd formarea unor colecţii purulente impetiginizate şi acoperite cu cruste melicerice, sau cu unele virusuri ca cel herpetic şi vaccinal, devenind pustulo-varioliforme şi hemoragice, cu evoluţie foarte severă.

Din această cauză vaccinarea antivariolică se înscrie ca o contraindicaţie la copiii cu eczemă.

Paralel cu aceste complicaţii infecţioase şi chiar în afara lor, aceşti copii mai pot prezenta adenopatii nesupurate generalizate sau localizate teritoriilor respective, fie supurate în condiţiile unor supra infecţii cu germeni piogeni, a căror evoluţie are un caracter de durată.

Diagnosticul dermatitei atopice în diferitele sale etape de evoluţie se bazează pe elementele anatomo-clinice descrise, însoţite în mod constant de un prurit foarte intens, denumit de unii autori şi *prurit ferox* sau prurit *biopsiant*, cărora în mod obligatoriu li se alătură elementele caracteristice atopiei rezultate din investigaţiile anamnestice eredocolaterale şi personale, precum şi din manifestările clinice şi modificările biologice proprii atopiei.

Evoluţia acestei boli trebuie privită în contextul particularităţilor sale de boală cronică, recurentă cu episoade eruptive acute, de-

Scanned with OKEN Scanner

calate prin pauze liniştite de mai lungă sau mai scurtă durată, care se pot autolimita şi să dispară din primii ani de viaţă, în formele sugarului, sau să se continue etapizîndu-se cu alte forme caracteristice, pînă după adolescenţă, sub forma unei neurodermite sau a unui lichen simplex.

Tratamentul dermatitei atopice este subordonat unor măsuri generale şi locale adaptate modalităţilor anatomo-clinice de manifestare a bolii.

Măsurile generale urmăresc în plin puseu evolutiv ameliorarea pînă la dispariţie a pruritului şi a proceselor inflamatorii, precum şi combaterea infecţiilor supraadăugate, recurgîndu-se la aportul antihistaminicelor, eventual şi al antibioticelor, precum şi, în formele foarte severe, la avantajele corticoterapiei generale, administrată cu multă prudenţă, pe timp limitat şi nu ca metodă de rutină, pentru a se evita corticodependenţa şi alte neajunsuri. Din această cauză, cortizonicele îşi găsesc mai degrabă utilitatea lor în aplicaţiile locale, de asemenea de scurtă durată.

Tot ca măsuri generale, urmărindu-se în principal modificarea fondului atopic, se înscrie cu foarte bune rezultate tratamentul de desensibilizare cu diferiţi antigeni, pentru a induce astfel producerea de anticorpi blocanţi.

În formele mai ales în care puterea histaminopexică este foarte scăzută, efecte favorabile se pot obţine şi prin administrarea de durată a *histaglobinei*, precum şi a *gamaglobulinelor*.

Combaterea distoniei neurovasomotorii prin administrarea de medicamente amfomimetice, corectarea greşelilor alimentarea cu evitarea subnutriţiei proteo-calorice prin scoaterea unor alimente cu capacitate mare alergizantă, respectarea unor norme generale de igienă, ca şi climato-terapia, mai ales cura de altitudine, sînt de asemenea foarte utile în tratamentul de durată al dermatitei atopice.

Se va evita pe cît posibil, prin măsuri protective, gratajul, tăierea unghiilor fiind obligatorie, iar la sugar în plus imobilizarea mîinilor pentru a nu ajunge cu ele la nivelul feţei.

În cadrul măsurilor generale o grije deosebită trebuie acordată şi programului de vaccinări, vaccinarea antivariolică fiind formal contraindicată.

Măsurile locale se adresează iniţial şi în plin puseu unor pansamente umede cu acţiune antiseptică, folosindu-se în acest scop soluţiile slabe de permanganat de K1/10 000, infuzia de muşeţel, soluţia Burow sau unele soluţii apoase cu coloranţi, iar în formele ulcerative, erozive, soluţiile cu nitrat de argint 1—4%, după care se pot aplica diferite paste apoase cu amidon, în care s-au inclus şi cortizonicele cu acţiune topică.

Cu bune rezultate se înscriu şi pastele în care s-a introdus vitamina F, sau uleiul de in nefiert, dublu rafinat.

Dermatita de contact. Denumită şi eczema de contact prin caracterul inflamator, adeseori de aspect eczematos al leziunilor întîlnite, dermatita de contact este o dermatoză eritemato-veziculoasă pruriginoasă, apărută şi provocată prin contactul direct de către unii alergeni din mediul extern.

Considerată ca una dintre cele mai frecvente manifestări alergice cutanate ale copilului de vîrstă preşcolară şi şcolară, dermatita de contact de origine alergică trebuie diferenţiată de dermatitele de contact ortoergice, respectiv nealergice, care sînt datorate acţiunii directe iritante a diferitelor substanţe chimice cu care pielea poate veni în contact.

Dermatitele de contact alergice ar corespunde, prin mecanismele lor de producere, reacţiilor hiperergice de tip IV, ca un răspuns anormal al imunităţii celulare întîrziate, cînd într-o primă etapă au loc procesele de sensibilizare, urmată de o perioadă liniştită, pentru ca la un contact următor să apară reacţiile inflamatorii caracteristice.

Din punct de vedere histopatologic, modificările întîlnite afectează atît epidermul cît şi dermul, ele petrecîndu-se la nivelul corpului mucos al lui Malpighi, unde spongioasa este infiltrată de eozinofile şi limfocite şi hipertrofiată, sfîrşind prin formarea de vezicule intraepidermice, iar papilele şi vasele dermice fiind dilatate şi infiltrate cu limfocite.

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile inflamatorii apărînd astfel după contacte repetate cu diferiți alergeni, *se vor transpune clinic* prin prezența unor leziuni eritematoase granitate, dispuse în placarde omogene, rău delimitate la periferie, dar cu o topografie circumscrisă zonelor de contact, de tip maculo-papular sau chiar vezicular, de aspect asemănător leziunilor urticariene, însoțite de prurit intens și urmate de grataj, care le va modifica aspectul, intensificîndu-le edemul și hiperemia locală, iar prin ruperea veziculelor, zemuirea și suprainfectarea lor, odată cu creșterea posibilităților și de diseminarea lor în alte zone de contact cu substanțele chimice respective, constituite ca alergeni.

Alergenii în cauză, formați obișnuit din diferite substanțe chimice, au o origine variată putînd fi de natură chimică sau vegetală și să provină din îmbrăcămintea sau jucăriile copilului, din unele produse cosmetice și de toaletă, din atmosfera din mediu etc.

În raport cu caracterul peren sau ocazional și ritmul acestor contacte, leziunile întîlnite pot dura o mai lungă sau mai scurtă perioadă de timp și să apară într-o succesiune episodică, angajînd și unele modificări ale leziunilor descrise, pentru ca formele subacute și cronice să poată evolua din acest punct de vedere spre aspectul unei dishidroze, și ulterior spre o dermatoză scuamoasă și psoriaziformă, sau chiar spre o dermatoză cheratolicheniformă.

Evoluția bolii este astfel condiționată de durata și caracterul repetitiv al contactelor cu alergenii în cauză, precum și cu riscul infecțiilor supraadăugate, repetarea acestor contacte fiind cauza esențială de cronicizare a bolii.

Tratamentul acestei afecțiuni vizează în primul rînd îndepărtarea factorilor alergenici și apoi îngrijiri locale de refacere a integrității tegumentelor, apelîndu-se la aceleași măsuri din tratamentul local al dermatitei atopice.

STĂRI ALERGICE CU CARACTER DE URGENȚĂ

În anumite circumstanțe unele dezordini alergice pot îmbrăca un caracter de mare dramatism, constituindu-se ca urgențe cu evoluție rapid nefavorabilă ce impun măsuri terapeutice prompte pentru a evita riscul pierderii copilului.

O asemenea stare de mare gravitate poate fi întîlnită cu deosebire în cadrul șocului anafilactic, forma cea mai de temut de boală alergică, precum și formele foarte severe ale astmului bronșic, manifestîndu-se ca o stare de rău astmatic, mai ales în cursul formelor de astm drogat descris în volumul II în cadrul capitolului destinat patologiei bronșiilor, ca și în formele supraacute ale edemului angioneurotic, respectiv boala Quincke, sau în evoluția edemului angioneurotic ereditar, ori în cursul bolii serului sau în unele sindroame asemănătoare.

Șocul anafilactic. Apărînd ca o reacție anafilactică sistemică de tip I sau reaginic, șocul anafilactic se înscrie ca o manifestare deosebit de gravă și cu evoluție rapid fatală în afara unor intervenții imediate, datorită acțiunii nocive exercitate tocmai de către mediatorii chimici elaborați în condițiile unui nou conflict imunologic dintre alergenii pătrunși în organism pe diferite căi și mastocitele sensibilizate, mastocite cu conținut bogat pe suprafața lor în Ig E și răspîndite în țesutul conjunctiv.

Reacții anafilactice cu caracter sistemic antrenînd răspunsuri brutale mai pot fi întîlnite și în afara conflictului de tip reaginic. În această categorie se înscriu și reacțiile hiperergice sistemice de tip II, sau citotoxice, mediate de IgG activate ca anticorpi, alături de activarea directă sau alternă a sistemului complementului, cînd pe lîngă liza celulară ce are loc se produce și o eliberare marcată de mediatori chimici.

Sînt cuprinse în această categorie *reacțiile anafilactice posttransfuzionale*, în cursul cărora pe lîngă hemoliza intensă sînt elaborați în cantități mari și mediatorii chimici, *reacțiile de agregare după administrarea de gamaglobuline*, cînd poate avea loc elaborarea de anafilotoxină și alte substanțe chi-

Scanned with OKEN Scanner

mice, precum şi unele *reacţii denumite anafilactoide* în cadrul cărora, fără un substrat imunologic este eliberată histamina de la primul contact cu un antigen, histamina alături de celelalte substanţe chimice fiind răspunzătoare de declanşarea stării de şoc.

În raport cu sensul etimologic al termenului de anafilaxie, opus filaxiei, filaxia referindu-se la noţiunea de protecţie, apărare, reacţiile anafilactice nu sînt specifice numai răspunsurilor hiperergice de tip I, după cum reacţiile anafilactice cu caracter sistemic pot fi întîlnite şi în alte condiţii decît cele mediate de tip reaginic.

Şocul anafilactic survine de cele mai multe ori în condiţiile pătrunderii în organism a alergenilor cauzatori pe cale injectabilă, dar mai ales pe cale intravenoasă, cînd conflictul antigen-anticorp declanşat şi extins angajează elaborarea masivă a mediatorilor chimici cu acţiune explozivă asupra întregului organism şi cu deosebire asupra activităţii circulatorii de la nivelul unor anumite organe şi sisteme.

O astfel de stare poate fi declanşată şi în condiţiile pătrunderii antigenelor respective pe alte căi, digestivă, respiratorie etc., importante fiind pentru a se ajunge la o asemenea condiţie starea de hipersensibilizare anterioară a copilului şi capacitatea rapidă de difuziune a antigenului.

În declanşarea acestor stări patologice nu trebuie neglijat rolul hotărîtor pe care îl deţine diateza atopică, cel puţin pentru reacţiile sistemice anafilactice de tip reaginic, întîlnite de fapt cel mai ades ca mecanisme de producere ale stărilor de şoc.

Alergenii capabili să determine reacţii anafilactice sistemice sînt foarte numeroşi, numărul lor fiind în continuă creştere.

Cei mai mulţi dintre ei sînt reprezentaţi de diferite substanţe medicamentoase folosite în scop terapeutic sau diagnostic, citîndu-se cu precădere : *din rîndul antibioticelor*, penicilinele de bio şi semisinteză şi mai ales cele în asociere cu unele anestezice locale, cefalosporinele, determinînd sensibilizări încrucişate, streptomicina, tetraciclinele, unele sulfamide etc. ; *unele anestezice locale* cum ar fi procaina, benzocaina, lidocaina etc. ; *unele analgezice* de tipul indometacinului, fenilbutazonei, derivaţii salicilici etc. ; *unii hormoni şi enzime ; diferite seruri heterologe ; vaccinuri ; gamaglobulinele* şi *unele produse hematologice ; unele medicamente cu metale grele ; unele vitamine*, mai ales acidul folic, vit. B_1, vit. B_{12} ; *alte produse farmaceutice* ca opiaceele, heparina, meprobamatul, probenecidul, unele soluţii macromoleculare, substanţele de contrast pe bază de iod, bromsulfonftaleina, roşu de Congo etc.

În această categorie sînt cuprinse şi unele veninuri de şerpi sau insecte, precum şi un grup de alimente bogate în compuşi proteici sensibilizanţi cum sînt albuşul de ou, unele seminţe, moluştele etc., sau alte substanţe organice.

Din punct de vedere clinic reacţiile anafilactice sistemice îmbracă un caracter acut prin manifestări explozive brutale apărute în cursul sau la un scurt interval de la contactul cu antigenul respectiv.

În formele mai puţin severe, primele manifestări alergice sînt cele cutanate cunoscute, asociindu-li-se în formele mai grave crampele musculaturii netede, unele tulburări senzoriale precum şi cele de ordin digestiv constînd din greţuri, colici abdominale, vărsături şi chiar scaune diareice, pentru ca formele foarte severe să se însoţească de la debut de tulburări grave, respiratorii şi circulatorii.

În aceste forme pe primul plan se situează sindromul obstructiv respirator, cu evoluţie foarte rapidă pornind de la senzaţia de sufocare pînă la asfixia copilului, precum şi manifestările caracteristice ale colapsului, cu evoluţie posibilă imediată spre starea de şoc şi moarte.

Respiraţia şuierătoare, dispneea inspiratorie, cianoza, transpiraţia profuză, efortul respirator ineficient în raport cu intensitatea spasmului bronşic sau al edemului glotic prin care se declanşează insuficienţa respiratorie, răcirea extremităţilor, dispariţia pulsului şi prăbuşirea tensiunii arteriale, pierderea stării de conştienţă, survenite foarte repede şi cu o evoluţie progresivă tot atît de rapidă spre moarte, sînt manifestările cele mai de temut şi de mare dramatism cu care se confruntă şocul anafilactic în forma sa cea mai gravă.

Unele informaţii anamnestice, precum şi prezenţa unor manifestări alergice cutanate,

Scanned with OKEN Scanner

alături de această simptomatologie foarte dramatică sînt suficiente argumente pentru stabilirea imediată a originii anafilactice a stării de şoc, de a putea tot atît de repede interveni pentru combaterea ei.

Tratamentul şocului anafilactic se adresează unor măsuri de mare urgenţă, aplicarea lor impunîndu-se de la primele manifestări apărute, dacă ţinem seama de rapiditatea evoluţiei lor nefavorabile.

Cele mai utile dintre măsurile terapeutice sînt cele de ordin profilactic.

Aceste măsuri se adresează în primul rînd cunoaşterii din anamneză, înaintea administrării unor substanţe medicamentoase capabile să inducă o reacţie anafilactică sistemică, dacă în antecedentele sale copilul a mai prezentat o astfel de manifestare sau unele manifestări ale diatezei atopice, unele dintre aceste substanţe impunînd înainte de administrare testarea lor cu aceiaşi grije faţă de riscul apariţiei reacţiilor anafilactice.

În conduita noastră obişnuită şi în absenţa chiar a unor astfel de antecedente, măsurile protective necesare impun pregătirea, înaintea administrării diferitelor substanţe medicamentoase cu capacitate antigenică a unei truse de intervenţie, pentru a se putea acţiona imediat în condiţiile eventuale de apariţie a primelor manifestări anafilactice.

Trusa va conţine strictul necesar impus în asemenea situaţii, care va consta din seringi şi ace sterile, garouri, cîteva fiole de : adrenalină, hemisuccinat de hidrocortizon sau hemisuccinat de metil-prednisolon *(Urbason)*, diazepam, romergan, miofilină, noratrinal, precum şi flacoane cu ser fiziologic şi ser glucozat 5%.

Măsurile terapeutice adresate reacţiilor anafilactice sistemice sînt cu atît mai utile cu cît sînt aplicate de la primele lor manifestări, ştiută fiind evoluţia lor imediată spre forma de şoc ireversibilă.

Acţionîndu-se în etape, de la primele manifestări ce au putut surveni chiar în cursul administrării medicamentelor respective, se va proceda, într-o primă etapă la întreruperea imediată a administrării lor, aplicîndu-se concomitent un garou în zona supraiacentă locului de injecţie.

Garoul va fi aplicat şi în condiţiile unor înţepături sau muşcături veninoase, trecîndu-se apoi la administrarea imediată a medicaţiei specifice, cu păstrarea lui timp de 15—20 de minute, pentru a fi îndepărtat cîteva minute şi repus, cu reîndepărtarea lui, de cîteva ori, în reprize de 10—15 minute.

Medicamentul de elecţie va fi *epinefrina (adrenalina)*, administrată în soluţie apoasă de 1/1 000, în doză de 0,03 ml/kg corp, intramuscular, sau de 0,02 ml/kg corp intravenos repetîndu-se la nevoie, cu multă prudenţă, la intervale de 15—20 de minute.

Adrenalina va putea fi administrată şi local, la nivelul zonei de injecţie, muşcătură sau de înţepătură veninoasă.

Mai pot fi folosite şi unele antihistaminice de tipul *difenhidraminei*, în doză de 5 mg/kg corp şi în 24 de ore, administrată în 4 prize intravenos, sau *romerganul*, administrat i.m. sau pe cale orală, în doză de 0,5—1 pînă la 2 mg/kg corp şi în 24 de ore.

Hemisuccinatul de hidrocortizon, în doză de 5—10 mg/kg corp şi în 24 de ore, putîndu-se administra i.v. de la început în cantitate de 100 mg, *hemisuccinatul de metilprednisolon*, în doză de 2—4 mg/kg corp şi în 24 ore în 4 prize, pot fi de asemenea administrate, mai ales dacă fenomenele inflamatorii se situează pe un prim plan.

Eliberarea căilor respiratorii prin aspiraţia secreţiilor, efectuarea la nevoie a traheostomiei, administrarea în continuare a miofilinei, în doză de 10—12 mg/kg corp greutate şi în 24 de ore, în perfuzie lentă sau i.m., în caz de bronhospasm, spasm glotic sau laringian, refacerea volemiei şi a dezechilibrelor hidroelectrolitic şi acidobazic sînt de asemenea necesare continuării tratamentului pînă la refacerea stării generale a copilului.

Boala serului. În această categorie mai sînt cuprinse şi alte sindroame asemănătoare, apărînd ca dezordini imunologice cu caracter sistemic, în cadrul cărora pot fi implicate mai multe mecanisme imunologice.

Consecutivă acţiunii unor seruri heterologe sau a altor substanţe cu acţiune asemănătoare, boala serului recunoaşte totuşi ca mecanism imunologic principal acţiunea complexelor imune precipitate, precipitinele respective fiind circulante sau depozitate cu deosebire la nivelul ţesutului interstiţial, în peretele vascular al arterelor şi capilarelor, precum şi al glomerulilor.

Scanned with OKEN Scanner

Urmare proceselor inflamatorii difuze vasculare şi ale celor posibile renale, sub acţiunea mediatorilor chimici eliberaţi şi mai ales a histaminei, cu activarea şi a sistemului complementului, precum şi a enzimelor lizozomale eliberate sub efectul proceselor de degranulare a polinuclearelor neutrofile, reacţii ce au loc în cadrul acestor răspunsuri imunologice, leziunile întîlnite îmbrăcînd un caracter sistemic, sînt foarte variate şi pot afecta mai multe aparate şi organe, pentru ca din punct de vedere clinic să se exteriorizeze sub diferite modalităţi de manifestare, de la forme uşoare pînă la forme foarte severe, exprimate printr-o mare diversitate de simptome.

Debutul bolii se anunţă de obicei după o perioadă de latenţă de 7 pînă la 12 zile faţă de momentul administrării serului heterolog sau a contactului cu substanţa străină, prin apariţia unor manifestări polimorfe de tip alergic şi anafilactic, în formele severe aceste manifestări putînd apărea şi mai devreme, din prima zi chiar, sau din zilele următoare, mai ales la copiii cu diateză atopică sau cu antecedente anafilactice.

Febra, uneori frisonul, durerile musculare şi articulare, însoţite adeseori şi de tumefacţia articulaţiilor, adeno şi splenomegalia, starea de rău şi nelinişte, hematuria micro sau macroscopică caracteristică leziunilor renale, participarea uneori a seroaselor cum este pericardul prin pericardita seroasă şi chiar a inimii prin leziunile miocardice posibile, prezenţa uneori a leziunilor de tip nevritic, sau chiar a unui sindrom Guillain-Barré, cea mai gravă complicaţie, pruritul intens instalat pe fondul unor leziuni cutanate caracteristice, de tip urticarian, edem angioneurotic, sau de eritem polimorf, sînt manifestările de fapt prin care boala serului se poate face cunoscută clinic, polimorfismul şi severitatea formelor întîlnite fiind condiţionate de debutul, intensitatea şi diversitatea posibilităţilor lor de asociere şi caracterul lor evolutiv.

Formele severe sînt conturate astfel de debutul lor precoce şi caracterul extensiv al manifestărilor patologice sistemice întîlnite, unele dintre ele îmbrăcînd şi un caracter dramatic atunci cînd tulburările cardio-circulatorii pot antrena instalarea unui colaps vascular şi chiar a stării de şoc, sau cînd edemul angioneurotic apare la nivelul glotei şi pulmonului sub forma unui edem glotic sau pulmonar.

Riscul apariţiei unor astfel de forme este foarte crescut în rîndul copiilor cu diateză atopică sau cu antecedente anafilactice, precum şi după repetări de administrare a serurilor heterologe sau a unor medicamente în cauză, obţinerea anticipată a unor astfel de informaţii anamnestice înaintea aplicării unor astfel de tratamente cu asemenea produse constituindu-se de un real ajutor cu caracter profilactic.

Ca o măsură preventivă foarte utilă se înscriu şi testele cutanate efectuate cu soluţii foarte diluate din produsele de administrat, ale căror riscuri posibile nu sînt totuşi de neglijat.

Determinarea înaintea administrării lor mai ales a nivelelor serice ale IgE îşi poate aduce de asemenea o contribuţie însemnată în precizarea potenţialului hiperergic al copilului.

În cursul bolii serului nivelele plasmatice ale imunoglobulinelor G,A,M şi E pot fi crescute, după cum testul de aglutinare Forssman este întotdeauna întîlnit la valori foarte crescute.

Tratamentul bolii serului este condiţionat de severitatea formelor sub care se poate manifesta.

În formele uşoare se poate apela la serviciile *medicaţiei antihistaminice* şi a *aspirinei* sub rezerva totuşi a unor accidente consecutive ei, sau a altor *analgezice*, în dozele uzuale copilului, precum şi la unele calmante locale.

Manifestările severe de tip anafilactic trebuiesc combătute prin administrarea imediată a *epinefrinei*, asociindu-i-se eventual sau la nevoie şi *medicaţia cortizonică*, administrată la început *sub formă de hemisuccinat*, intravenos, în dozele corespunzătoare (vezi şocul anafilactic), după care în formele trenante medicaţia cortizonică va putea fi continuată cu prudenţă şi pe o durată limitată de timp, administrîndu-se *prednisonul*, în doză de 1—2 mg/kg corp greutate şi zi.

Colapsul, starea de şoc, edemul glotic sau cel pulmonar, din cursul formelor dramatice, impun măsuri suplimentare cu caracter de

Scanned with OKEN Scanner

urgență, constînd din refacerea volemiei, combaterea hipotensiunii arteriale și a eventualelor dezechilibre metabolice, dezobstrucția căilor respiratorii, eventual traheostomia etc.

Formele însoțite de leziuni glomerulare solicită totodată tratamentul corespunzător și supravegherea evoluției lor în timp.

ALTE BOLI ȘI DEZORDINI ALERGICE

În afara manifestărilor cutanate și respiratorii sau ale celor cu caracter sistemic amintite, dezordinile și bolile alergice pot interesa cu predominență și alte sisteme sau aparate, determinînd o patologie caracteristică lor, din rîndul acestora un loc important deținîndu-l alergia alimentară și digestivă, precum și bolile alergice oculare, bolile imunologice ale țesutului conjunctiv, cele hematologice constituindu-se ca entități descrise în capitolele respective.

De o deosebită importanță prin frecvența și gravitatea lor în creștere, se constituie, impunînd necesitatea descrierii lor aparte, și reacțiile adverse la medicamente.

Astfel în continuarea acestui capitol vor fi prezentate cele mai semnificative aspecte privind alergia alimentară și digestivă, unele boli sau manifestări alergice oculare, precum și unele date legate de reacțiile adverse la medicamente.

Alergia alimentară și digestivă. Tractul digestiv reprezintă calea cea mai importantă de pătrundere a celor mai numeroase și diferite substanțe din mediul extern, alimentele, prin conținutul lor extrem de variat, în aceste substanțe, constituindu-se, cel puțin o parte din ele, ca alergeni cu o deosebită capacitate antigenică.

Cu toate acestea, alergia alimentară ca și bolile alergice digestive ridică numeroase dificultăți din punct de vedere diagnostic și terapeutic, cu atît mai mult cu cît modificările patologice determinate de alergenii alimentari se manifestă clinic de cele mai multe ori printr-o simptomatologie polimorfă, predominentă sau asociată, fie din partea altor aparate și organe, respectiv tegumentele și căile respiratorii, fie cu caracter sistemic de tipul șocului anafilactic și numai în rare circumstanțe prin manifestări strict sau cu predominență digestive.

Tot atît de dificile apar și modalitățile de interpretare a unora din mecanismele prin care unele alimente pot determina reacții adverse, a căror origine nu întotdeauna este imunologică, chiar dacă în cadrul acestor mecanisme patogenice tulburările fiziopatologice întîlnite pot fi determinate de unele substanțe chimice produse în exces cum este histamina.

Reacțiile adverse la alimente pot recunoaște în cadrul mecanismelor imunologice de producere răspunsurile hiperergice de tip reaginic, cele imunocomplexe, sau de tip întîrziat, existînd un însemnat număr de cazuri în care manifestările digestive mai pot fi consecința și a unor deficite imunologice dobîndite sau înăscute.

La originea unor forme patologice, recunoscute de cele mai multe ori ca intoleranțe la diferite substanțe nutritive, pot intra în discuție, în afara unor factori imunologici și unele deficite enzimatice mai rar înăscute, cel mai ades dobîndite, cum sînt diareile osmotice cu scaune acide din cursul intoleranței la diferite mono sau dizaharide, manifestîndu-se sub forma unor diarei neinfecțioase trenante sau cronice, pentru ca în unele sindroame de maldigestie-malabsorbție fondul lor patogenic să recunoască totuși o origine imunologică și prezența dovedită a unor factori constituționali predispozanți, ca în diareile cu steatoree prin intoleranță la gluten.

Enteropatiile cronice ale copilului condiționate de procese inflamatorii neinfecțioase pot fi de asemenea expresia unor procese de ordin imunologic prin mecanisme complexe, antigenul în cauză fiind de natură infecțioasă, de cele mai multe ori virală, sau alimentară.

Atît diareile trenante și cronice cît și enteropatiile neinfecțioase au fost descrise în volumul III în cadrul patologiei digestive.

Înțelegînd în sens larg prin alergie alimentară și digestivă calea prin care alergenii cu o mare capacitate antigenică pătrund în organism și determină reacții hiperergice de diferite tipuri, cu manifestări posibile din partea diferitelor aparate sau cu caracter sistemic, bolile alergice digestive trebuiesc

Scanned with OKEN Scanner

considerate numai ca o componentă a manifestărilor clinice ale acestui tip de alergie.

Dintre alimentele cu capacitate alergizantă foarte mare fac parte albuşul de ou, laptele de vacă, făinurile cu conţinut bogat în gluten, porumbul, unele soiuri de cartofi, moluştele, carnea de peşte, porc sau de vacă, ciocolata, nucile, fructele compuse ca smeura, căpşunile etc.

Pentru sugar şi copilul mic laptele de vacă deţine un rol precumpănitor, datorită proteinelor sale, dar mai ales lactoglobulinei, cea mai alergizantă dintre ele, precum şi faptului că acest aliment este preponderent în alimentaţia lor artificială.

Modalităţile de manifestare ale sensibilizării la proteinele laptelui de vacă au fost descrise într-un capitol anterior.

Reacţiile adverse atribuite alergiei alimentare sînt foarte variate, îmbrăcînd în acelaşi timp şi caractere clinice diferite, de la forme acute şi severe, la forme trenante sau cu evoluţie cronică şi ciclică.

Sînt descrise în cadrul acestei patologii : *ca manifestări sistemice*, febra, starea de rău, necreşterea în greutate, iar în cadrul formelor acute şi grave şocul anafilactic ; *din partea sistemului nervos*, cefaleea, migrena, iritabilitatea, starea de oboseală şi chiar unele stări psihotice ; *ca manifestări osteoarticulare*, durerile articulare şi ale membrelor inferioare, artritele şi chiar hidrartrozele ; *din partea aparatului respirator*, rinita, astmul bronşic, pneumopatia cu precipitine la laptele de vacă ; *ca manifestări cutanate* toate tipurile de erupţii alergice pruriginoase pînă la eczema atopică ; *din partea aparatului reno-urinar*, cistitele, enurezisul ; *hematologic*, diferite tipuri de anemii, sindromul Heiner, faţă de laptele de vacă anemia feriprivă sideroacrestică prin hemoragii intestinale oculte ; iar *din punct de vedere otic*, otita seroasă şi sindromul Ménière.

Alergia alimentară şi digestivă este incriminată ca factor etiopatogenic şi în alte afecţiuni ale copilului, cum sînt purpura Henoch-Schönlein sau alte afecţiuni vasculare, hiperostoza corticală, edemul idiopatic ciclic etc., după cum în cele mai multe din cazuri urticaria şi eczema atopică să recunoască în etiopatogenia lor, de asemenea, acest tip de alergie.

Manifestările gastro-intestinale caracteristice dezordinilor şi bolilor alergice digestive sînt foarte variate, îmbrăcînd un polimorfism clinic foarte greu de a-i defini caracterul său alergic.

Aceste manifestări pot fi întîlnite sub forma : unor diferite stomatite, pînă la cele aftoase, sau ulcerative ; al cheilitei ; al unor ulceraţii ce interesează mucoasa tractului digestiv şi la alte nivele ; al unor dureri abdominale difuze şi cu caracter permanent sau sub formă de colici, însoţindu-se sau nu de meteorism abdominal şi prurit anal ; sau de tulburări ale tranzitului intestinal.

Uneori această simptomatologie se reduce numai la prezenţa anorexiei, greţurilor şi vărsăturilor, cărora li se pot alătura sau să apară ca manifestări predominente cefaleea, starea de oboseală şi de iritabilitate, paloarea, anemia şi scăderea în greutate.

Un loc aparte din rîndul manifestărilor digestive întîlnite la copil îl deţin formele cu caracter evolutiv grav de la debut prin tulburările metabolice severe pe care le pot determina, iar în evoluţie prin sindromul de malnutriţie cu consecinţele sale cu care se complică, din acest cadru făcînd parte diareile trenante şi sindromul de malabsorbţie, diferitele enterocolite inflamatorii neinfecţioase, enteropatia cu pierderi mari proteice, sau colitele şi rectocolitele hemoragice sau nehemoragice.

În condiţiile evoluţiei lor, unele dintre formele de alergie digestivă, exteriorizată printr-o simptomatologie strict digestivă chiar de la debutul lor, sub acţiunea de durată a alergenilor alimentari, îşi pot întregi tabloul lor clinic prin asocierea şi a diferitelor şi variatelor manifestări cutanate, pentru ca o parte din aceste forme să se poată complica sau să fie înlocuite şi cu simptomele respiratorii caracteristice unor tipuri de boli alergice cum sînt astmul bronşic rinita alergică, sau, pentru laptele de vacă, pneumopatia cu precipitinele respective.

De o deosebită importanţă, prin maniera explozivă de la început şi severitatea lor imediată, se înscriu formele sistemice de alergie alimentară şi digestivă ale căror mecanisme de tip anafilactic pot evolua fatal prin şocul anafilactic sau edemul angioneurotic supraacut pe care le pot determina.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de modalităţile de manifestare clinică a alergiei alimentare şi digestive, mecanismele imunologice cele mai frecvent angajate sînt cele de tip reaginic, cu o deosebită semnificaţie pentru frecvenţa şi gravitatea lor înscriindu-se predispoziţia constituţională determinată de diateza atopică.

În raport cu diferiţii alergeni alimentari şi capacitatea de răspuns a organismului, în cadrul proceselor patologice ce au loc pot fi angajate şi celelalte mecanisme patogenice, putînd fi astfel antrenate toate tipurile de reacţii hiperergice, singure sau asociate.

Procesele de sensibilizare ale copilului cu alergie alimentară şi digestivă au loc se pare încă din perioada fetală şi apoi imediat după naştere, chiar şi la cei alimentaţi natural, fiind condiţionate de alimentaţia mamei în timpul sarcinii şi alăptării, pentru ca după naştere prin alimentaţia artificială cu lapte de vacă sau alte produse lactate, precum şi prin celelalte alimente alergizante, introduse în cursul diversificării şi ablactării, această sensibilizare să se accentueze şi să devină manifestă clinic.

Precizarea diagnostică a alergiei alimentare şi digestive implică adeseori mari dificultăţi.

În unele forme strict digestive sau chiar cutanate, intuitiv poate fi presupusă această origine, apariţia imediată şi cu caracter constant a manifestărilor lor legînd-o de unele alimente alergizante introduse ocazional în alimentaţia copilului, cum ar fi oul sau preparatele cu mult ou, carnea de peşte sau de diferite moluşte, fructele de pădure etc., alergeni care de fapt produc reacţii cu răspuns de tip imediat.

Mai greu pot fi identificate manifestările alergice din cursul intoleranţei la laptele de vacă, faţă de glutenul diferitelor făinuri sau alte alimente cu reacţiile hiperergice de tip II, III sau IV.

De o mare utilitate pentru diagnosticul alergiei alimentare şi digestive se înscriu informaţiile anamnestice prin intermediul cărora pot fi stabilite unele relaţii dintre alimentaţia copilului şi fenomenele patologice întîlnite, precum şi prezenţa eventuală a diatezei atopice, alături de eozinofilia crescută şi nivelele serice crescute ale IgE, în formele determinate prin reacţii hiperergice de tip reaginic.

Testul de transformare limfoblastică faţă de alergenii alimentari ca şi cel sublingual de provocare cu alergeni alimentari sînt investigaţii cu valoare diagnostică încă neprecizată, iar cel de provocare şi greu de realizat la copil, după cum testele cutanate sînt apreciate de numeroşi autori ca fără valoare.

Tratamentul alergiei alimentare şi digestive obligă măsuri profilactice greu de realizat, încă din cursul vieţii intrauterine, prin excluderea alimentelor alergizante din alimentaţia mamei, măsuri de urmat apoi şi după naştere în alimentaţia copilului.

Odată declanşate procesele patologice, un prim obiectiv, în raport cu severitatea manifestărilor şi al caracterului lor sistemic sau de localizare, se adresează măsurilor cunoscute de combatere a acestor tulburări. În acest scop şi în raport de gravitate pot fi folosite adrenalina, cortizonicele sau antihistaminicele.

De o deosebită importanţă se înscriu măsurile igieno-dietetice prin care se urmăreşte refacerea activităţii digestive, impunînd recunoaşterea cît mai degrabă a alimentelor alergizante în cauză, deziderat greu de realizat, precum şi un program dietetic de durată.

Identificarea alimentelor alergizante se poate realiza şi în cadrul acestui regim prin tatonarea lor, după o perioadă de timp de liniştire a bolnavului, prin introducerea izolată a fiecăruia din alimentele cu capacitate antigenică mare, pentru ca apoi, după identificarea lor, să fie excluse pe o durată mare de timp din alimentaţia copilului, chiar dacă în cauză ar fi laptele de vacă, glutenul unor făinuri sau oul.

Regimul dietetic din cursul formelor cu manifestări digestive va fi mult mai riguros, fiind condiţionat de tulburările de tranzit şi de digestie angajate, precum şi de cele metabolice, care obligă şi corectarea lor imediată dacă este vorba mai ales de asocierea unui sindrom de deshidratare sever.

În formele de alergie digestivă şi alimentară de tip reaginic, *cromoglicatul disodic (Intal, Lomudal, Cromolin)* îşi găseşte o bună indicaţie, folosindu-se pe timp înde-

lungat, în doză inițială de 20 mg la 6 ore, rărită apoi la 8 şi 12 ore.

Alergia oculară. Reacţiile alergice oculare sînt mai rar întîlnite la copil decît la adult, apărînd fie ca manifestări limitate numai la acest nivel, sau asociate şi altor dezordini alergice cutanate, respiratorii etc. sau generalizate, fie ca boli oculare autoalergice.

Alergenii în cauză sînt foarte numeroşi. Ei pot fi de natură vegetală sau animală, microbiană, virală sau parazitară, medicamentoasă sau chimică, predominenţa lor fiind condiţionată de capacitatea lor antigenică şi de intensitatea, repetitivitatea şi durata contactelor, după cum mecanismele patogenice prin care se manifestă pot angaja fiecare din tipurile de reacţii hiperergice, singure sau de cele mai multe ori intricate între ele, cu caracter acut, cele mai ades întîlnite înscriindu-se, se pare, cele de tip reaginic.

Dintre *manifestările patologice oculare* sînt citate blefaro şi keratoconjunctivitele, keratoirita, keratosclerita şi uveoretinita.

La copil, keratoconjunctivitele de primăvară sînt cele mai frecvent întîlnite, alături de edemul alergic al pleoapelor prin factori locali, complicat în unele cazuri cu chalazionul sau pterigionul.

Conjunctivitele de primăvară, afectînd mai frecvent băieţii, îmbracă adeseori un caracter familial şi o evoluţie periodică, însoţindu-se în multe din cazuri şi de alte leziuni oculare, pe cînd edemului pleoapelor i se pot asocia şi unele manifestări locale cutanate, de asemenea alergice, caracteristice dermatitei de contact.

Keratitelor alergice, manifestîndu-se la început ca forme izolate şi superficiale, nu rareori în evoluţia lor li se asociază şi alte leziuni oculare cum ar fi iridociclita sau conjunctivita. Ele survin contactului direct cu unii alergeni, de cele mai multe ori de natură medicamentoasă, sau în unele cazuri lentilelor de contact, descriindu-se şi o formă particulară apărută ca o reacţie de respingere a transplantului de cornee.

Participarea uveei în aceste procese patologice este apreciată ca una dintre cele mai importante localizări oculare a alergiei, formele de uveită granulomatoasă recunoscînd în plus şi existenţa în mecanismele etiopatogenice a unor factori infecţioşi.

De cele mai multe ori acest tip de leziuni nu apare ca o manifestare singulară. Adeseori uveita se asociază unor afecţiuni imunoalergice cu caracter sistemic. Astfel ea poate fi întîlnită la copil într-o incidenţă constantă şi cu o deosebită semnificaţie în evoluţia, spre exemplu, a reumatismului cronic inflamator, sau a altor boli de colagen.

De altfel, cele mai multe dintre tipurile de leziuni oculare alergice pot să apară nu numai ca localizări alergice strict oculare, prezenţa lor înregistrîndu-se sub diferite forme de manifestare şi în cadrul a numeroase afecţiuni alergice sistemice.

Sînt de reamintit din rîndul acestor afecţiuni bolile cu imunitate complexă, în cadrul cărora în afara uveitei mai pot fi întîlnite, ca manifestări oculare şi ale anexelor, scleritele şi episcleritele, irita şi iridociclita, diferite forme de conjunctivită sau chiar unele retinopatii, unele leziuni vasculare oculare sau ale glandelor lacrimale, precum şi edemul pleoapelor însoţit sau nu şi de leziuni ale tegumentelor lor.

Se descriu şi unele sindroame particulare cu caracter alergic socotite de asemenea ca manifestări oculare. Din rîndul lor sînt citate : *sindroamele oculo-muco-cutanate*, manifestîndu-se sub forme diferite individualizate, în cadrul cărora manifestările oculare sînt apreciate ca fiind cu certitudine alergice ; *sindromul oculo-uretro-sinovial*, denumit şi sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, de origine probabil virală, în cursul căruia manifestările oculare alergice sînt fotofobia, durerile oculare, conjunctivita, iridociclita, ulceraţiile corneene etc. ; *sindromul Behcet*, întîlnit la adolescenţă, de asemenea de origine probabil virală, constînd din asocierea dintre o irită recidivantă sau o iridociclită cu tendinţă la remisiuni spontane cu unele erupţii cutanate de tipul unui eritem polimorf, precum şi a unor ulceraţii ale mucoaselor bucală sau genitală, care se pot complica şi cu manifestări meningo-encefalitice ; *sindromul Rothmund*, ale cărui leziuni oculare de tipul cataractei se dezvoltă încă din cursul copilăriei.

În cadrul manifestărilor alergice oculare sînt descrise în mod separat şi unele boli

Scanned with OKEN Scanner

oculare autoimune cum sînt *oftalmia simpatică* şi *endofalmita facoanafilactică Verhoeff-Lemoine*, apărute ca urmare a unor conflicte de ordin infecţios sau traumatic şi întreţinute apoi de unele procese autoimune dezvoltate probabil pe fondul unor anomalii genetice.

Tratamentul alergiei oculare implică măsuri terapeutice complexe, solicitînd pe lîngă cele cu caracter general, comune diferitelor tipuri de reacţii hiperergice sau caracteristice bolilor sistemice în cauză, şi o colaborare strînsă cu specialistul oftalmolog, a căui conduită, situîndu-se adeseori pe un prim plan, va fi condiţionată de tipul leziunilor oculare întîlnite şi cadrul lor de manifestare.

Reacţiile adverse la medicamente. Apariţia pe plan mondial de noi şi numeroase medicamente într-un ritm în continuă creştere determină, datorită şi aspectelor comerciale pe care le ridică, mari dificultăţi în verificarea deplină a efectelor lor faţă de care numai proba timpului este în măsură să le evalueze utilitatea şi riscurile.

Astfel oricare dintre medicamentele folosite, pe lîngă efectele lor favorabile, sînt capabile să angajeze şi apariţia unor reacţii de nedorit, denumite reacţii adverse, care pot fi uneori foarte severe.

Reacţiile adverse ale medicamentelor recunosc în general două modalităţi importante în producerea lor, adresîndu-se unor mecanisme legate fie de acţiunea lor directă farmacologică, fie posibilităţilor pe care le pot avea unele dintre ele în declanşarea unor reacţii imunoalergice.

Reacţiile adverse consecutive acţiunii lor farmacologice sînt, după diferiţi autori, şi cele mai frecvent posibile, mai ales la copil, impunînd diferenţierea lor de reacţiile determinate prin mecanismul imunologice în vederea aplicării unor măsuri terapeutice corespunzătoare.

Riscurile reacţiilor adverse prin mecanisme farmacologice sînt cu atît mai crescute cu cît vîrsta copilului este mai mică, datorită pe de o parte particularităţilor morfofuncţionale pe care le prezintă organismul copilului şi diferitele sale aparate şi sisteme ce intervin în procesele de inactivare, metabolizare şi eliminare a medicamentelor, iar pe de altă parte însăşi proprietăţilor farmacologice ale acestor medicamente, fără a fi neglijate din acest punct de vedere şi neajunsurile rezultate din tulburarea diferitelor procese farmacodinamice, precum şi condiţiilor oferite în plus de către particularităţile morfofuncţionale amintite.

Din aceste cauze, medicamentele folosite în practică la copil, cu deosebire la sugar şi nou-născut, obligă o mult mai mare prudenţă şi o foarte bună cunoaştere nu numai a efectelor lor favorabile ci şi a reacţiilor adverse, a indicaţiilor şi contraindicaţiilor lor, a dozelor, căilor şi duratei lor de administrare, precum şi a incompatibilităţilor pe care le-ar putea angaja.

După Brown, clasificaţie admisă de cei mai mulţi autori, din rîndul reacţiilor adverse prin mecanisme farmacologice sînt de temut : reacţiile prin supradozare, cele de intoleranţă şi prin idiosincrazie, ca şi cele prin interacţiunea sau de incompatibilitate în condiţiile asocierii mai multor medicamente, precum şi efectele lăturalnice sau colaterale *(side effects)* şi cele secundare.

Reacţiile adverse prin supradozare sînt legate direct de toxicitatea şi cantitatea de medicament administrată în exces, acest tip de reacţii apărînd cu mai multă uşurinţă în diferite situaţii favorizate de unele stări de boală sau de unele condiţii fiziologice particulare vîrstelor mici, cărora în rare circumstanţe li se pot alătura şi unii factori genetici de tip enzimatic.

Aceste reacţii pot fi astfel consecinţa directă a acţiunii farmacologice a medicamentului sau să survină ca urmare a tulburărilor intervenite în procesele farmacodinamice pe care trebuie să le parcurgă privind absorbţia, metabolismul şi eliminarea lui.

Reacţiile adverse prin supradozare pot determina un risc cu atît mai mare cu cît dozele lor utile se apropie de cele toxice, absorbţia, distribuţia, difuzibilitatea lor este mai crescută şi semiviaţa lor mai prelungită, cu cît metabolizarea şi eliminarea lor implică procese foarte active hepato-renale şi toxicitatea lor afectează direct activitatea unor organe, aparate şi sisteme cu funcţii vitale imediate sau chiar homeostazia generală.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest punct de vedere, pe lîngă dozele administrate, un rol favorizant îl deţin şi căile, ritmul şi durata lor de administrare.

Pentru nou-născut şi chiar sugarul mic, prin particularităţile morfofuncţionale hepato-renale pe care le prezintă, sînt de temut toate medicamentele cu acţiune toxică mai marcată, cele foarte toxice fiind contraindicate.

Orice medicament administrat nou-născutului, pentru evitarea unor riscuri de supradozare prin cumulare, trebuie dat în doze şi la intervale de timp etalonate în raport cu capacitatea de filtrare a rinichilor şi *clearance*-urile particulare fiecăruia dintre ele, ştiut fiind că în această perioadă de viaţă filtrarea renală, cel puţin în prima săptămînă, este redusă pînă la 40% faţă de valorile normale ale copilului, iar *clearance*-urile amintite pot prezenta diferenţe foarte mari de la un medicament la altul, realizînd astfel întîrzieri însemnate în eliminarea lor cu producerea de acumulări şi concentraţii sanguine foarte înalte.

Reacţiile adverse prin intoleranţă sînt consecinţa răspunsurilor farmacologice excesive date de unele medicamente administrate în doze obişnuite, întîlnite la unii copii ce prezintă probabil o sensibilitate crescută a receptorilor lor faţă de aceste medicamente, a căror calitate nu este modificată, dar prezintă efecte cantitativ crescute.

Idiosincrazia este o reacţie adversă consecutivă unor proprietăţi farmacologice calitative anormale ale unor medicamente, întîlnită la o categorie de copii receptivi la un asemenea mod de răspuns fără a avea un substrat imunologic, unele dintre aceste reacţii datorîndu-se unor anomalii survenite în metabolismul mecanismelor respective, aşa cum se întîmplă în condiţiile deficitului enzimatic în *glucozo-6-fosfat dehidrogenază*.

Asemenea reacţii apar obişnuit de la prima doză de medicament administrată, precum şi în condiţiile administrării unor doze foarte mici.

Reacţiile adverse prin interacţiunea unor medicamente administrate simultan, folosind mai ales aceleaşi căi şi cu deosebire calea intravenoasă, sînt determinate de proprietăţile lor farmacologice şi toxice, condiţionate în acelaşi timp şi de proprietăţile comune farmacodinamice, în cadrul cărora acţiunea lor poate fi aditivă sau cumulativă, sinergică, în care efectele sînt mult mai crescute decît dozele cumulate, sau antagonistă.

Din această cauză asocierile de medicamente trebuiesc efectuate cu multă prudenţă, cunoscîndu-se bine interacţiunea şi compatibilitatea lor, mai ales în condiţiile terapiei intensive, cînd acest tip de reacţii poate fi mai des întîlnit.

Reacţiile lăturalnice sau colaterale, împămîntenite şi sub denumireade *side effects*, sînt acele reacţii nedorite, dar de neînlăturat, ce apar consecutiv acţiunii multiple farmacodinamice pe care o pot prezenta unele medicamente administrate în scopul obţinerii efectelor favorabile legate de proprietatea lor principală, exemplificînd în acest sens efecte în plus pe care le determină antihistaminicele de sinteză privind starea de somnolenţă, sau epinefrina administrată ca bronhodilatator în tratamentul astmului, prin manifestările caracteristice cardio-circulatorii.

Reacţiile secundare sînt expresia unor efecte pe care le pot determina în condiţii indirecte unele medicamente, prin acţiunea lor farmacologică primară. Ca efecte secundare, în mod exemplificativ sînt citate tulburările survenite asupra echilibrului ecologic intestinal apărute sub forma unor tulburări dispeptice, uneori foarte grave, sau a moniliazei întîlnită mai ales la sugar ca urmare a administrării de durată a antibioterapicelor orale.

Cele mai de temut par a fi totuşi efectele secundare ale corticoterapiei de durată precum şi cele ale medicaţiei imunosupresive.

Reacţiile adverse alergice sînt mai rar întîlnite la copil decît la adult, incidenţa lor fiind totuşi în creştere pe măsură ce numărul şi utilizarea medicamentelor cu acţiune antigenică este de asemenea în continuă creştere.

Apariţia unor astfel de reacţii implică într-o primă etapă obligativitatea sensibilizării organismului la contactul iniţial cu medicamentele respective, angajîndu-se în aceste condiţii formarea anticorpilor şi/sau

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizarea limfocitelor, pentru ca în contactele ulterioare să se dezvolte reacţiile hiperergice mediate ale răspunsului imun, caracteristice tipurilor de reacţii hiperergice cunoscute, cele mai de temut fiind reacţiile sistemice de tip anafilactic şi ale edemului angioneurotic supraacut.

Modalităţile de manifestare ale reacţiilor alergice sînt foarte variate, corespunzînd diferitelor tipuri de reacţii hiperergice, după cum ele pot îmbrăca un caracter localizat sau sistemic, condiţionarea lor fiind subordonată capacităţii antigenice a medicamentului, duratei şi repetitivităţii contactelor, modului lor de administrare, precum şi particularităţilor constituţionale ale copilului.

Medicamentele capabile să determine astfel de reacţii sînt în continuă creştere (vezi capitolele anterioare), iar prin folosirea lor din cursul sarcinii poate avea loc încă din această perioadă sensibilizarea copilului.

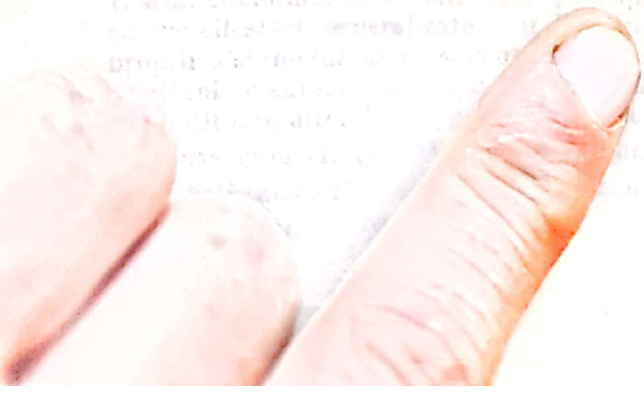
Pentru evitarea unor astfel de riscuri, cunoscîndu-se capacitatea alergizantă a unor medicamente, informarea anamnestică are o deosebită valoare cu caracter profilactic, ca şi suprimarea completă a utilizării lor în condiţiile apariţiei unor reacţii alergice de mai mică importanţă, manifestările sistemice severe obligînd măsurile terapeutice de urgenţă amintite.

Tratamentul reacţiilor adverse trebuie să aibe un caracter predominent profilactic, adresîndu-se unor măsuri protective rezultate din buna cunoaştere a proprietăţilor farmacologice şi farmacodinamice ale fiecărui medicament administrat, a dozelor, căilor şi duratei lor de administrare, a indicaţiilor şi contraindicaţiilor lor, a incompatibilităţilor eventuale rezultate din asocierile lor, precum şi a particularităţilor de răspuns din partea copilului, raportate la vîrsta sa.

Pentru cazurile cunoscute, ca o măsură profilactică se înscrie şi contraindicaţia administrării unor medicamente capabile să determine reacţii alergice sau efecte de tipul idiosincraziei.

Numai în acest mod poate fi prevenită boala iatrogenă cu toate dezavantajele ei, de la formele mai puţin grave pînă la cele mai severe, ce pun în pericol viaţa copilului.

Odată cu instalarea lor, atitudinea terapeutică de urmat obligă precizarea mecanismelor lor de producere şi măsuri corespunzătoare. Reacţiile adverse cu mecanisme farmacologice solicită combaterea imediată a efectelor toxice întîlnite, precum şi ale celor însoţitoare şi secundare în raport cu acţiunea particulară a fiecărui medicament şi cu tulburările produse, pe cînd reacţiile alergice impun un tratament corespunzător al dezordinilor de acest tip, îmbrăcînd un caracter de urgenţă în formele sistemice şi severe.



Scanned with OKEN Scanner

17

BOLILE SISTEMULUI OSOS

Bolile sistemului osos deţin în aceiaşi măsură ca şi celelalte afecţiuni ale diferitelor sisteme şi aparate o importanţă deosebită prin incidenţa lor şi gravitatea unora dintre ele.

În mod particular această patologie solicită o colaborare strînsă cu medicul specialist ortoped în vederea găsirii celor mai adecvate soluţii terapeutice, o mare parte dintre aceste afecţiuni definindu-se din acest punct de vedere şi ca boli ortopedice.

Bolile oaselor recunosc în etiologia lor foarte numeroase cauze, survenind ca anomalii înăscute sau dobîndite.

Totodată, bolile înăscute pot să apară ca anomalii genetice sau malformaţii congenitale prin factori teratogeni şi să afecteze întregul sistem osos sau să îmbrace un caracter localizat, asociindu-se sau nu şi cu alte anomalii din partea altor aparate sau sisteme, după cum ele se pot face cunoscute clinic chiar de la naştere sau ulterior.

Pe de altă parte bolile dobîndite ale oaselor, recunoscînd diferiţi factori determinanţi, pot fi de natură traumatică, infecţioasă, tumorală, metabolică etc. şi să apară ca manifestări generalizate sau localizate, proprii sistemului osos, concomitente unor afecţiuni cu caracter sistemic, sau secundare şi însoţitoare altor boli din afara sistemului osos, aşa cum ele pot să survină în cursul unor boli endocrine, hematologice sau a altor afecţiuni.

Nu trebuie uitată nici patologia consecutivă unor factori de natură iatrogenă, uzul şi abuzul de durată al unor medicamente putînd influenţa nefavorabil activitatea metabolică a ţesutului osos şi în mod particular la copil însăşi procesele creşterii şi dezvoltării lui.

Progresele actuale dobîndite în mai buna cunoaştere a etiopatogeniei numeroaselor boli ale oaselor, în recunoaşterea şi diferenţierea lor, în îngrijirile medicale şi de corectare chirurgicală a multora dintre ele, chiar dacă mai sînt unele boli ce nu pot beneficia încă de un tratament satisfăcător, ne obligă a prezenta în continuare bolilele cele mai însemnate cu care se confruntă patologia copilului, urmînd în ordinea descrierii lor criteriile de ordin etiopatogenic şi de manifestare.

În continuare vor fi astfel prezentate bolile osoase înăscute, în raport cu caracteristicile lor de manifestare generalizată sau localizată, asociate sau nu altora sau cu alte anomalii înăscute, al căror debut poate fi recunoscut de la naştere sau ulterior, pentru ca în continuare să fie descrise cele mai semnificative afecţiuni dobîndite şi apărute fie în cadrul unei patologii proprii oaselor, delimitată numai la acest nivel sau cu caracter sistemic, fie în condiţiile altor afecţiuni sau stări patologice, ca manifestări secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Anomaliile congenitale ale sistemului osos

Patologia malformativă a sistemului osos este întîlnită cu o frecvenţă ce nu trebuie subestimată, dacă se ţine seama şi de faptul că asocierea anomaliilor congenitale ale aparatului locomotor este citată într-o prezenţă de 1 caz la 3 copii născuţi cu malformaţii congenitale.

În general, aceste malformaţii, apărînd ca eredopatii cromozomiale, de cele mai multe ori recesive, vor putea fi întîlnite fie sub forma unor erori cromozomiale biochimice, răsfrînte asupra întregului schelet, recunoscîndu-le ca anomalii generalizate, consecutive alterărilor metabolismului ţesutului osos sau cel cartilaginos, fie ca malformaţii morfologice localizate, corespunzătoare unor alterări de număr sau poziţie a unora dintre cromozomi.

Totodată, aşa cum se subliniază şi de M. Georgăneanu, malformaţiile generalizate mai pot fi întîlnite, în raport cu particularităţile lor lezionale, sub forma : unor *displazii osoase* de tipul unor hiper, hipo sau aplazii, în cadrul cărora anomaliile întîlnite sînt determinate de tulburarea creşterii intrinsece a oaselor şi a modelării formei lor ; a unor *distrofii osoase*, consecutive unor factori extrinseci metabolici ce pot influenţa modelarea şi forma oaselor ; sau a unor *disostoze*, în care modificările de modelare şi formă a oaselor sînt consecutive unor tulburări sau deficite de dezvoltare a ţesuturilor mezo sau ectodermice.

Din rîndul acestor afecţiuni fac parte : *acondroplazia* şi *numeroasele condroplazii*, întîlnite sub diferite forme şi entităţi clinice ; *diferitele displazii osoase*, de la sindromul Morquio pînă la displazia condroectodermică cunoscută şi sub denumirea de sindromul Ellis van Creveld ; *osteogeneza imperfectă* cu formele sale precoce sau tardive ; *osteopetroza* sau boala Albers-Schönberg, dominată, prin consecinţele sale asupra măduvei osoase, de manifestările hematologice ; *diferitele distrofii osoase* din rîndul cărora sindromul Jeune sau forma toracică asfixiantă poate să determine grave tulburări ale activităţii cardiocirculatorii etc.

În acelaşi timp malformaţiile morfologice, apărînd ca manifestări localizate, sînt expresia unor anomalii care să afecteze unul sau mai multe segmente sau numai o anumită regiune topografică, interesînd din acest punct de vedere extremitatea cefalică, toracele, coloana vertebrală, membrele şi segmentele lor.

Împărtăşind punctul de vedere şi al altor autori, nu toate bolile osoase constituţionale au pînă în prezent o patogenie bine cunoscută, fapt ce a permis clasificarea lor şi din acest punct de vedere, împărţindu-le astfel în aceste două mari categorii, de anomalii osoase constituţionale cu patogenie cunoscută şi respectiv fără patogenie cunoscută.

Referindu-se în mod deosebit la anomaliile cu posibilităţi de recunoaştere a lor încă de la naştere, în clasificaţia propusă de aceşti autori, din rîndul **anomaliilor fără patogenie cunoscută** fac parte : *osteocondroplaziile*, caracterizate prin defectul de creştere a oaselor membrelor şi vertebrelor, dezvoltarea anarhică a ţesuturilor cartilaginos şi fibros şi anomalii ale densităţii structurii corticalei diafizare sau de modelare ; *disostozele*, cu afectarea electivă a oaselor craniului şi feţei, a trunchiului sau membrelor ; *osteolizele idiopatice ;* precum şi *tulburările esenţiale ale creşterii*.

În continuarea acestei clasificaţii, în grupul de **anomalii constituţionale cu patogenie cunoscută** sînt cuprinse : *aberaţiile cromozomiale*, *anomaliile metabolice primitive*, reprezentate de tulburarea metabolismului fosfo-calcic, mucopolizaharidoze, mucolipidoze şi lipidoze, sau alte tulburări metabolice, cu deosebire ale aminoacizilor ; precum şi *anomaliile secundare* unor alterări constituţionale ale altor sisteme.

Urmînd această ordine, vor fi în continuare prezentate numai o parte dintre aceste afecţiuni, unele dintre ele fiind descrise, cum este osteopetroza, în capitolul destinat bolilor de sînge (vezi vol. 3,) cele consecutive unor tulburări metabolice primitive în capitolul destinat acestei patologii

Scanned with OKEN Scanner

(vezi cap. 15), iar anomaliile localizate ale extremității cefalice în primul capitol al acestui volum, în cadrul bolilor sistemului nervos central.

Deşi artrogripoza şi boala Ehlers-Danlos, denumită şi laxitatea articulară congenitală, nu sînt afecţiuni proprii ale sistemului osos, făcînd parte din rîndul bolilor cu caracter ortopedic ale aparatului locomotor, ca şi luxaţia congenitală coxofemurală în cadrul căreia anomaliile întîlnite interesează atît articulaţiile respective cît şi componentele osoase şi musculare ale întregii regiuni a şoldurilor, ne permitem să le prezentăm totuşi la sfîrşitul acestui capitol.

ACONDROPLAZIA

Considerată ca cea mai frecventă şi cea mai cunoscută dintre osteocondroplaziile cu debut încă din perioada neo-natală, acondroplazia este o anomalie generalizată a ţesutului osos, în care sînt cu predominenţă interesate cartilagiile de creştere ale oaselor lungi, determinînd în evoluţie instalarea unui nanism micromelic cu torace şi craniu normal dezvoltate.

Alterarea activităţii cartilagiilor de conjugare a oaselor lungi prin insuficienta lor dezvoltare, căreia i se alătură şi o grăbire marcată a proceselor de osificare encondrală, osificarea pericondrală petrecîndu-se în limite normale, antrenează după sine o creştere în lungime mult redusă a tuturor oaselor lungi şi osificarea lor encondrală mult mai devreme, în timp ce creşterea lor în grosime îşi păstrează un ritm normal, concomitent cu dezvoltarea proporţională a musculaturii segmentelor respective.

Această anomalie este o eredopatie cu mod de transmitere autozomal dominant, afectînd deopotrivă ambele sexe.

Se consideră că formele obişnuite de acondroplazie ar corespunde stărilor heterozigote, cele homozigote fiind incompatibile cu viaţa, comparabile cu acondrogeneza şi nanismul tanatofor.

Se citează şi unele cazuri ca forme recesive, după cum în cele sporadice poate fi vorba de unele mutaţii, vîrsta înaintată a părinţilor apărînd ca un factor favorizant.

Din punct de vedere clinic, această afecţiune poate fi recunoscută de la naştere prin aspectul morfologic pe care îl prezintă copilul.

Te izbesc de la prima vedere talia mică a copilului şi contrastul dintre dezvoltarea normală a capului şi toracelui său, faţă de cea mult redusă a membrelor, cu deosebire a segmentelor lor superioare, care sînt acoperite de ţesuturile supraiacente ce par a fi în exces, evidenţiate mai ales de aspectul şi proieminenţa plicilor pielii.

Aceste modificări caracteristice devin din ce în ce mai pregnante pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă, cînd micromelia rizomelică şi macrocefalia brahicefalică pot fi recunoscute cu mai multă uşurinţă.

Craniul va apare astfel mult mai voluminos, cu bosele frontale şi parietale proieminente, iar baza sa dezvoltată mai lent, însoţindu-se uneori şi de o hidrocefalie latentă datorită reducerii în diametru a foramenului magnum.

În raport cu proieminenţa frunţii şi lărgirea rădăcinii nasului, obrajii şi fantele palpebrale ale copilului vor apărea mult mai retrase.

Toracele, păstrîndu-şi ritmul său normal de creştere, va fi afectat totuşi în dezvoltarea sa de către anomaliile petrecute la nivelul coloanei vertebrale prin cifozele dorsale eventuale şi hiperlordoza lombară, ce sînt angajate în cadrul proceselor patologice ale vertebrelor, procese vinovate şi de afectarea posibilă a măduvei prin îngustarea canalului vertebral.

Modificările survenite la nivelul membrelor vor fi dominate de reducerea însemnată a lungimii lor prin interesarea mai ales a humerusului şi femurului, care vor fi mult mai scurte decît celelalte oase subiacente lor, realizînd o micromelie rizomelică.

Segmentele lor distale fiind astfel mai puţin interesate, antebraţele şi gambele vor fi mai lungi decît braţele şi coapsele respective, degetele mîinilor mai scurte şi egale, iar cel mijlociu şi inelarul îndepărtate între ele, realizînd aspectul de mînă în trident, iar bazinul mai strîmtat.

În afara acestor anomalii morfologice, copilul nu mai prezintă alte malformaţii viscerale sau biologice, cu excepţia unei

Scanned with OKEN Scanner

eventuale polidactilii sau a unui situs inversus, dezvoltarea lui psihomotorie şi a pubertăţii evoluînd în condiţii normale.

Se poate înregistra uneori o întîrziere a erupţiei dentare.

Se descriu în ultimul timp, în afara acestei forme clasic cunoscute, şi unele forme nu atît de manifeste, denumite forme minore.

Examenele radiologice osoase vor evidenţia cu pregnanţă aspectele patologice caracteristice acestui tip de anomalie osoasă constituţională.

Astfel, toate oasele lungi vor apărea mult mai scurte, dar mai ales cele ale segmentului proximal al membrelor, diafizele lor fiind mult încurbate, în mod constant la nivelul radiusului, pe cînd epifizele vor avea o creştere asimetrică.

Modificările radiologice de la nivelul bazinului vor pune în evidenţă reducerea dimensiunilor lui pe plan vertical, mai ales ale aripilor oaselor iliace, care vor apare turtite şi cu un cotil orizontalizat, pe cînd vertebrele pot fi nemodificate sau să prezinte la nivel lombar, în număr de 1—2 vertebre, un aspect cuneiform, însoţindu-se de reducerea diametrului lor antero-posterior şi a distanţei interpediculare.

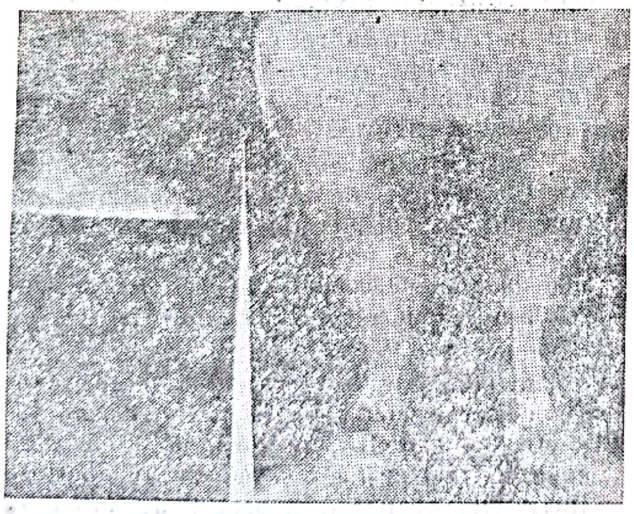


Fig. 11. **Acondroplazie.** Se evidenţiază în mod semnificativ scurtarea caracteristică a oaselor lungi cu predominenţă de la nivelul segmentelor proximale, diafizele lor fiind mult încurbate, iar epifizele să prezinte o creştere asimetrică.

Evoluţia bolii este dominată de aceste modificări morfologice care vor conduce nemijlocit la instalarea unui nanism dismorfic, în rare situaţii bolnavul depăşind la vîrsta adultă o talie de 125 cm.

Dintre riscurile mai de temut se înscriu cele de ordin psihologic, determinate de complexele legate în mod direct de aspectul pe care îl prezintă copilul precum şi cel al artrozelor, întîlnite relativ frecvent, sau al deformărilor de coloană cu repercursiuni neurologice.

Tratamentul acestei anomalii este încă lipsit de mijloace prin care să poată fi oprite sau ameliorate măcar în parte modificările patologice petrecute la nivelul oaselor sau cele legate de tulburarea creşterii staturale, terapia cu hormon somatotrop fiind fără răspuns favorabil.

OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

Recunoscută ca o displazie periostală şi sub denumirea clasică de *boala Lobstein sau a oaselor de sticlă*, osteogeneza imperfectă poate fi întîlnită fie sub o formă congenitală cu debut încă de la naştere, sub numele de *boala Vrolich* sau *Porak şi Durante*, fie ca o manifestare tardivă, sub numele de *boala Lobstein propriu-zisă*, sau de *osteopsatiroză*, diferenţierile acestor forme decurgînd din debutul şi evoluţia lor.

Considerată ca o eredopatie autozomală, formele congenitale sînt mai severe şi par a avea un caracter recesiv, pe cînd cele cu debut tardiv, un mod dominant de transmitere, asociindu-li-se adeseori şi alte anomalii osoase cum este osteoscleroza, ale aparatului auditiv respectiv surditatea, precum şi din partea ţesutului conjunctiv, evidenţiate mai ales prin coloraţia albastră a sclerelor.

Această afecţiune se întîlneşte într-o incidenţă relativă, afectînd deopotrivă ambele sexe.

Din punct de vedere clinic, pe primul plan se situează multiplele şi repetatele fracturi nedureroase ce pot surveni cu o deosebită uşurinţă la cele mai mici sau neînsemnate traumatisme.

Scanned with OKEN Scanner

În forma Vrolich, apariţia fracturilor este posibilă încă din perioada intrauterină sau din cursul naşterii, examenele radiologice efectuate evidenţiind de la naştere şi în evoluţie numeroase fracturi ale diferitelor oase, unele mai recente, altele mai vechi, unele imagini pseudochistice, precum şi importante deformări osoase consecutive acestor fracturi.

În cadrul acestei forme, fracturile întîlnite pot afecta atît coastele cît şi vertebrele, care se înscriu ca manifestări de temut prin consecinţele lor asupra activităţii respiratorii sau a integrităţii coloanei vertebrale şi a măduvei spinării. De fapt evoluţia acestor forme este condiţionată nefavorabil tocmai de aceste accidente, moartea putînd surveni printr-un sindrom asfixic încă din perioada neo-natală sau prin infecţiile respiratorii favorizate cu uşurinţă de aceste fracturi.

Mai tîrziu, în formele viabile, evoluţia bolii rămîne dependentă fracturilor, dar mai ales deformărilor lor, ce angajează în mod obişnuit şi o reducere semnificativă a creşterii în talie a copilului, fracturile în timp rărindu-se ca număr şi uşurinţă de producere, pentru ca după pubertate ele să dispară.

În forma tardivă, pe primul plan se situează de asemenea aceeaşi fragilitate osoasă, căreia cu uşurinţă îi corespund diferitele fracturi ce interesează cu deosebire oasele lungi, apărînd cu o frecvenţă mai crescută după vîrsta de 1 an.

Fracturile întîlnite adeseori pot să rămînă neobservate pentru multă vreme, sau să fie descoperite numai radiologic şi să se însoţească sau nu şi de unele deplasări, consolidarea lor spontană realizîndu-se uneori în condiţii vicioase, capabile să determine aceleaşi deformări osoase cu repercursiuni asupra creşterii staturale a copilului.

Tabloul clinic se poate completa în evoluţie şi prin asocierea anomaliilor amintite ce constau din coloraţia albastră a sclerelor, întîrzierea erupţiei dinţilor însoţită de implantarea lor vicioasă şi aspectul lor translucid, precum şi din tulburările auditive de transmisie cu evoluţie pînă la surditate completă.

Modificările radiologice din cursul formelor tardive vor pune în evidenţă de asemenea multiple fracturi şi deformări

Fig. 15. **Osteogeneza imperfectă.** Pot fi observate numeroasele fracturi complete şi incomplete şi de vîrste diferite, precum şi calusurile formate, alături de imaginile pseudochistice şi importantele deformări osoase ce afectează diferite oase lungi.

osoase, de vîrste şi în stadii diferite, cărora li se asociază în mod obişnuit şi aspectele caracteristice ale unei atrofii osoase.

Din punct de vedere histopatologic această anomalie este dominată de leziunile specifice tulburărilor legate de formarea şi calcifierea trabeculelor osoase corespunzătoare, datorită, se pare, deficitelor enzimatice ce afectează la acest nivel ciclul Krebs şi procesele de sulfatare, urmare cărora trama osoasă nu mai fixează în mod satisfăcător sărurile fosfo-calcice.

Conţinutul oaselor în săruri fosfo-calcice este astfel mai sărac, corticala lor fiind discontinuă sau subţiată, iar cortexul deficitar şi structura osoasă abia vizibilă.

Tratamentul acestei afecţiuni are un caracter predominent profilactic privind evitarea pe cît posibil a fracturilor, precum şi o conduită ortopedică şi corectivă a fracturilor şi

Scanned with OKEN Scanner

deformărilor osoase şi de combatere a infecţiilor.

Fiind lipsită încă de posibilitatea unui tratament patogenic, formele severe, spre pubertate pot beneficia totuşi de un tratament hormonal capabil să determine instalarea mai devreme a pubertăţii, ştiut fiind că după această perioadă boala se vindecă spontan.

EXOSTOZELE OSTEOGENICE

Denumite şi *exostoze ereditare multiple* sau *aclazia diafizară*, sînt considerate ca cele mai frecvente malformaţii congenitale ale cartilajelor de creştere, transmise genetic autozomal dominant, cu predominenţă la băieţi.

Această anomalie poate fi întîlnită manifestîndu-se ca o formă solitară şi să intereseze tibia sau femurul, după cum în cele mai numeroase cazuri exostozele să fie multiple, în număr variabil şi să poată afecta aproape toate oasele, inclusiv vertebrele, exceptînd însă oasele craniului şi ale feţei.

Fig. 16. **Exostoză osteogenică.** La nivelul metafizei proximale tibiale se remarcă prezenţa bine delimitată a unei formaţiuni cartilaginoase osificate.

Cel mai ades şi mai sever interesate, cu consecinţe asupra activităţii lor, sînt oasele de la nivelul articulaţiilor genunchilor şi umerilor.

Din punct de vedere patologic, această anomalie este caracterizată de leziunile şi modificările petrecute la nivelul cartilajelor, al capetelor de creştere osoasă, unde are loc constituirea unor cartilaje ectopice cu capacitate de proliferare sub forma unor tumori de aspect diferit, la început cartilaginoase, care se osifică apoi treptat, încorporîndu-se în osul axial.

Astfel, aceste tumori, localizate în jurul cartilajelor de creştere sau înspre diafiză cu timpul, vor determina modificări ale formei oaselor afectate şi pe măsură ce se vor dezvolta, ele vor putea angaja şi tulburări ale activităţii maselor musculare cu care se interferează, precum şi a articulaţiilor din vecinătate.

Formarea tumorilor poate avea loc încă din perioada perinatală, apărînd cel mai frecvent după vîrsta de 2—3 ani.

Manifestările lor clinice se fac cunoscute de obicei prin tulburările pe care le exercită aceste tumori asupra activităţii musculaturii cu care se interferează, precum şi a articulaţiilor în vecinătatea cărora pot fi situate, articulaţiile genunchilor şi umerilor fiind, aşa cum s-a mai arătat, cel mai sever afectate.

Alteori, această simptomatologie mai poate fi dominată de procesele inflamatorii ale burselor seroase de alunecare ce se formează între aceste exostoze şi masele musculare, sau de cele ale fracturilor posibile ale pediculului lor în cursul unor traumatisme.

În general, aceste tumori sînt nedureroase şi pot fi simţite prin palparea lor, examenele radiologice precizînd numărul, sediul, forma şi structura lor cartilaginoasă şi osoasă.

Tratamentul acestor exostoze este la nevoie chirurgical, constînd din extirparea lor, de preferat după ce procesele de creştere a oaselor s-au încheiat.

Ca riscuri, se citează într-o proporţie însemnată, de pînă la 5—10% din cazuri, transformarea sarcomatoasă a acestor exostoze.

Scanned with OKEN Scanner

ALTE OSTEOCONDRODISPLAZII CONGENITALE

În rîndul osteocondrodisplaziilor congenitale se remarcă în ultimul timp o creştere însemnată de noi entităţi clinice descrise, altele decît cele prezentate mai sus, unele dintre ele foarte rar întîlnite, o categorie dintre ele incompatibile cu viaţa, sau o parte din rîndul lor să afecteze în mod variat creşterea scheletului şi să determine diferite forme de nanism.

Din această cauză osteocondrodisplaziile au fost împărţite de unii autori în trei grupe distincte şi anume : *o primă grupă formată din displaziile letale şi cu prognostic sever* din rîndul cărora fac parte acondrogeneza, nanismul tanatoform şi sindromul campomelic, iar din rîndul celor cu prognostic foarte sever, osteogeneza imperfectă forma precoce, hipofosfatazia, displazia toracică asfixiantă şi displazia condroectodermică ; *o a doua grupă, a nanismelor* cu afectarea predominentă a oaselor trunchiului şi membrelor sau numai a membrelor, în care sînt cuprinse condrodisplazia punctată, acondroplazia descrisă anterior, displazia spondilo-epifizară, boala Kniest, nanismele metatropic, diastrofic, micrognatic, mezomelic de tip Langer şi cel acromezomelic ; precum şi *o a treia grupă*, formată din afecţiunile prezente de la naştere dar care cu vîrsta îşi atenuează manifestările lor, fiind cuprinse în această categorie displazia cleidocraniană şi osteodisplazia Meinick-Needles.

Astfel, în continuare vom încerca în mod succint să prezentăm o parte însemnată din rîndul acestor anomalii, descriindu-le în ordinea grupelor încadrate mai sus.

Acondrogeneza. Recunoscută în ultimele decenii ca o displazie distinctă, diferenţiindu-se astfel de osteogeneza imperfectă, nanismul tanatoform şi forma homozigotă a acondroplaziei, acondrogeneza este o anomalie genetică cu mod de transmitere încă neprecizat, extrem de rară şi cu sfîrşit întotdeauna rapid fatal, fie încă din cursul vieţii intrauterine, fie imediat după naştere, printr-un sindrom foarte sever de detressă respiratorie.

Datorită evoluţiei ei nefavorabile, această anomalie mai este denumită şi condrodisplazia letală.

Din punct de vedere clinic, încă de la naştere, cînd copilul poate fi născut mort, te frapează de la prima vedere talia lui foarte mică, nedepăşind 30 cm şi disproporţia marcată dintre toracele de mărime relativ normală sau strîmt şi membrele sale foarte scurte, acoperite de ţesuturi moi parcă prea abundente şi de pliuri cutanate numeroase, prea largi faţă de conţinutul subiacent lor, craniul apărînd de asemenea disproporţionat şi relativ mare faţă de restul corpului.

Forma capului, dar mai ales a feţei, este modificată datorită hipertelorismului şi lărgimii bazei nasului ce însoţesc această anomalie.

În următoarele ore de la naştere tabloul, faţă de manifestările iniţiale amintite, se întregeşte cu semnele proprii ale unei insuficienţe respiratorii foarte severe, care se constituie în cele mai multe din cazuri şi drept cauză de moarte a nou-născutului.

Leziunile patologice, caracteristice acondrogeneziei şi prezente încă din viaţa intrauterină, aşa cum reiese şi din denumirea ei, interesează cu precădere prin mecanisme încă necunoscute structurile şi activitatea ţesutului condrogenetic, defecte ce se răsfrîng asupra formării şi creşterii oaselor, reproduse în mod semnificativ de către imaginile radiologice.

Examenele radiologice vor evidenţia astfel o întîrziere remarcabilă a proceselor de osificare ale mai tuturor oaselor, o parte însemnată dintre ele, cum sînt vertebrele dorsale, nevizualizîndu-se pe clişeele efectuate.

Oasele iliace vor apărea în general mult mai mici, mai scurte, dar uşor încurbate, mai ales femurul la nivelul diafizei, metafizele lor fiind neregulate şi mai îngroşate datorită proceselor de osificare periostală ce sînt întîlnite şi la nivelul humerusului.

Nanismul tanatoform. Este de asemenea o anomalie foarte rară şi incompatibilă cu viaţa, care îşi recunoaşte denumirea sa din însăşi caracterul ei evolutiv foarte grav şi rapid spre moarte încă de la naştere, dacă nou-născutul nu s-a născut mort.

Scanned with OKEN Scanner

Ca şi acondrogenezia, cu care se aseamănă foarte mult şi din punct de vedere clinic, nanismul tanatoform este o eredopatie cu mecanisme de transmitere încă necunoscute.

Aspectul morfologic al copilului cu nanism tanatoform este asemănător celui descris în cadrul acondrogenezici, nou-născutul prezentînd o talie foarte mică, nedepăşind 40 cm şi un contrast izbitor între trunchiul de mărime normală dar cu torace strîmt şi craniul de volum normal dar aparent mărit, disproporţionat cu faţa, în raport cu membrele lui foarte scurte, aspecte caracteristice unui nanism micromelic.

Manifestările patologice, prezente încă din cursul vieţii intrauterine, pot fi evidenţiate cu pregnanţă cu ajutorul imaginilor radiologice ale întregului sistem osos.

Examenul radiologic, prezentînd o importanţă deosebită pentru diagnosticul diferenţial cu acondrogenezia şi boala Vrolik, va putea evidenţia astfel, dintr-o primă vedere pe clişeele din faţă, caracterul micromelic al oaselor scheletului, definit de disproporţia remarcabilă dintre lungimea normală a toracelui şi scurtimea oaselor membrelor, iar din profil, aparenţa corpilor vertebrali turtiţi şi a coastelor scurtate, alături de insuficienta dezvoltare a oaselor iliace şi scurtimea oaselor segmentelor membrelor superioare şi inferioare, însoţită şi de conturarea deficitară a extremităţilor lor metafizare.

Faţă de acondroplazie un criteriu foarte important pentru diagnosticul diferenţial se constituie însăşi evoluţia spre moarte rapidă a acestei anomalii osoase.

Sindromul campomelic. Denumit şi *boala oaselor curbe,* după aspectul pe care îl prezintă încă de la naştere membrele inferioare ale copilului, sindromul campomelic este o entitate individualizată de curînd, de asemenea foarte rară, caracterizîndu-se ca o eredopatie cu mod de transmitere neprecizat încă, dar care pare a fi de tip recesiv cu o anumită predominanţă faţă de sexul femeiesc.

Anomalia este considerată de asemenea incompatibilă cu viaţa încă de la naştere, datorită gravelor disfuncţii cardio-respiratorii, unele din cazurile descrise supravieţuind cîteva luni.

Aspectul clinic al copilului este dominat de reducerea în lungime a taliei lui, ce nu depăşeşte 40 cm şi încurbarea în plan convex anterior a membrelor lui inferioare, cu coapsele în abducţie şi picioarele în varus equin.

Examenele radiologice vor evidenţia în primul rînd întîrzierea apariţiei şi chiar lipsa nucleelor de osificare, mai ales la nivelul oaselor femurale şi tibiale, concomitent cu numeroasele anomalii ale diferitelor oase lungi şi vertebrelor.

Corpii vertebrali vor prezenta astfel unele deformări de aspect cuneiform sau vor fi turtiţi, pe cînd coastele vor arăta foarte subţiri şi dispuse în poziţii neregulate.

Oasele membrelor, într-o mai mică măsură humerusul, vor apărea încurbate, femurul şi tibia prezentînd această încurbare situată la nivelul treimii lor mijlocii şi chiar mai jos pentru tibie, într-un unghi cu o convexitate poziţionată antero-extern.

Bazinul se va prezenta foarte mult îngustat, datorită anomaliilor osului sacrat şi aripilor iliace, iar peroneul va fi cel mai ades nedezvoltat.

Hipofosfatazia. Descrisă cu cîteva decenii în urmă de către Rothbun şi considerată de numeroşi autori ca o formă infantilă sau juvenilă a bolii Paget, hipofosfatazia este încadrată pentru formele sale precoce în rîndul osteocondrodisplaziilor cu prognostic foarte sever, caracterizîndu-se ca o eredopatie autozomală recesivă foarte rară, în cadrul căreia pe primul plan se situează diminuarea semnificativă a activităţii fosfatazei alcaline din ser şi diferitele ţesuturi, însoţită de eliminarea renală excesivă a etanol-amin-fosfatului, consecutiv cărora au loc anomaliile osoase corespunzătoare.

Debutul bolii se poate situa la diferite vîrste, fie de la naştere cu evoluţie rapid fatală în primele ore sau în lunile următoare, fie mai tîrziu, în diferitele perioade ale copilăriei sau la vîrsta adultă.

Din punct de vedere clinic, primele manifestări pot fi recunoscute la unii copii chiar de la naştere, cînd afecţiunea îmbracă un caracter foarte grav, nou-născutul decedînd în orele următoare prin tulburări severe cardio-respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste cazuri tabloul clinic este dominat de tulburările grave ale proceselor de calcificare ale întregului schelet, dar mai ales ale oaselor cutiei craniene, care apar foarte moi datorită caracterului lor predominent membranos, însoțindu-se de suturi și fontanele foarte larg deschise. În același timp mai pot fi surprinse și alte manifestări caracteristice decalcifierilor petrecute la nivelul oaselor lungi, asemănătoare rahitismului carențial.

În formele mai puțin severe, cu debut manifest de obicei mai tîrziu instalat, această afecțiune este caracterizată de aspectul incurbat al membrelor și deformările osoase, constînd din îngroșarea oaselor craniului, feței și ale oaselor lungi ale membrelor, precum și de către hipotonia și debilitatea musculară foarte pronunțată, vinovate de scăderea forței și a tonusului muscular.

Sînt întîlnite și unele modificări importante ale dentiției, privind întîrzierea apariției ei și aspectul pe care îl prezintă forma și structura dinților.

Examenele radiologice, în formele precoce, vor pune în evidență prezența unei osteoporoze generalizate, precum și absența țesutului osos pe suprafețe întinse la nivelul oaselor craniului, iar la cel al oaselor lungi, lărgirea marcată a zonelor lor epifizare, pe cînd în formele tardive, în mod caracteristic, hiperostoza foarte pronunțată a corticalei lor cu îngroșarea consecutivă a oaselor respective.

Din punct de vedere biologic, pe primul plan se situează prezența constantă și în cantități mari a etanolamin-fosfatului în serul sanguin și urină, precum și scăderea semnificativă a activității fosfatazelor alcaline de la toate nivelele, nivelele serice ale fosfatazelor fiind crescute.

Se remarcă de asemenea și o hipercalcemie importantă, accentuată foarte mult sub tratament cu vitamina D, care devine foarte riscantă pentru copil.

Distrofia toracică asfixiantă. Denumită astfel după caracterul foarte sever al formelor sale precoce cu debut din primele ore de la naștere, această afecțiune mai este cunoscută și sub denumirea de *displazie toracică* sau de *boala Jeune* după numele celui care a descris-o în 1954.

Înscriindu-se ca o eredopatie autozomală recesivă cu mecanisme patogenice încă necunoscute, displazia toracică este de asemenea foarte rară, după cum, în raport cu debutul și caracterul său evolutiv, poate să îmbrace o formă precoce, majoră, foarte severă, fatală după primele ore de la naștere, precum și unele forme cu evoluție favorabilă în care anomaliile osoase tind să se corecteze în timp.

Tabloul clinic este dominat de modificările patologice ale displaziilor mai tuturor oaselor lungi, întîlnite cu precădere în formele precoce la nivelul toracelui, care pot angaja rapid, din primele ore, tulburări grave cardio-respiratorii.

La acești nou-născuți toracele este nedezvoltat și apare astfel imobil, mult retractat și foarte îngustat în porțiunea sa superioară, deși lungimea lui pare normală, în contrast cu abdomenul ce pare mărit de volum și animat de mișcări respiratorii rapide, respirația nou-născutului efectuîndu-se în basculă cu mari dificultăți și eforturi.

Modificările patologice petrecute la nivelul celorlaltor oase, întîlnite și în formele mai puțin severe, se fac cunoscute clinic prin diferitele deformări pe care le imprimă asupra extremităților.

Membrele vor apărea astfel mai scurte și încurbate, mai ales în porțiunea lor proximală, mîinile și picioarele fiind mari și late.

Acestor anomalii li se mai pot asocia o polisindactilie sau unele anomalii renale de tipul unei tubulopatii și chiar din partea pancreasului.

Constant se întîlnește o hepatosplenomegalie moderată, precum și o hipotonie musculară adeseori foarte marcată.

Examenele radiologice aduc date prețioase pentru precizarea anomaliilor osoase existente.

La nivelul toracelui imaginile întîlnite vor pune în evidență modificările survenite asupra formei lui și descrise mai sus, datorate anomaliilor coastelor ce apar de dimensiuni mult reduse și orizontalizate, precum și a claviculelor care sînt încurbate și au de ase-

Scanned with OKEN Scanner

menea o poziţie orizontală, îmbrăcînd aspectul unui ghidon de bicicletă.

Modificările petrecute asupra oaselor membrelor vor interesa cu precădere humerusul şi femurul mai ales la nivelul metafizelor lor, care vor apare mai largi şi de aspect globulos, epifizele păstrîndu-şi nucleele lor de osificare, precum şi o structură aproape normală.

La nivelul bazinului, imaginile întîlnite vor îmbrăca aspecte asemănătoare cu cele din cursul displaziei condroectodermice, constînd din prezenţa unor modificări caracteristice din partea oaselor iliace ale căror aripi sînt grosiere, turtite şi în formă pătrată, cu un cotil orizontalizat şi cu cei doi spiculi laterali răsuciţi, imprimîndu-le un aspect descris sub formă de trident.

Evoluţia bolii este condiţionată de caracterul formelor clinice amintite, în cele majore cu debut precoce moartea putînd surveni foarte repede prin complicaţiile cardio-respiratorii şi infecţiile secundare aproape constant întîlnite, pe cînd în formele mai puţin severe anomaliile osoase să se reducă în timp şi să impună numai unele eventuale corectări ortopedice.

Tratamentul anomaliei se adresează astfel în formele severe şi din primele momente combaterii energice a deficienţelor respiratorii şi cardiace, precum şi a complicaţiilor infecţioase posibile.

Displazia condroectodermală. Cunoscută şi sub numele de *sindromul Ellis-van Creveld*, această anomalie este de asemenea o eredopatie autozomală recesivă extrem de rară, caracterizată de afectarea electivă a oaselor lungi cu respectarea oaselor craniului şi a coloanei vertebrale, realizînd un nanism micromelic, precum şi a ţesutului ectodermic, respectiv a fanerelor, cărora într-o proporţie însemnată li se asociază şi unele malformaţii cardiace.

Manifestările clinice întîlnite în formele complete constau din nanismul micromelic ce frapează de la prima vedere, copilul prezentînd capul aparent mai mare, acoperit de un păr rar şi subţire şi torace strîmt, dar de lungime normală, iar membrele scurte, mai ales la nivelul segmentelor lor distale, însoţite constant de o polidactilie, cu unghii mici, hipoplazice şi casante.

Adeseori şi dentiţia acestor copii este afectată, apărînd uneori foarte devreme, de la naştere chiar, sau de cele mai multe ori cu întîrziere, cu dinţi mici, crenelaţi şi implantaţi vicios.

Imaginile radiologice cu caracter patologic pot interesa toate oasele lungi, dar mai ales cele ale segmentelor distale, care, datorită defectelor creşterii lor cartilaginoase, apar deformate, fiind mai scurte şi mult încurbate, cu metafize largi şi nuclee de osificare întîrziate, apariţia nucleelor de osificare ale capului femural păstrîndu-se sau uneori fiind mai precoce.

Anomalii asemănătoare pot fi întîlnite şi la nivelul coastelor, antrenînd mari dificultăţi respiratorii, datorate scurtării şi orizontalizării lor ce pot angaja o retracţie însemnată a cuştii toracice.

Sînt citate ca semne constant întîlnite şi de o mare valoare diagnostică cu aspect retroactiv fuzionarea dintre marele os şi cel cu cîrlig, precum şi aplatizarea părţii externe a nucleului tibial superior, realizînd aspectul caracteristic în formă de papuc.

Evoluţia bolii este condiţionată de caracterul şi gravitatea anomaliilor asociate, fiind de temut în perioada neo-natală tulburările respiratorii din cursul formelor cu retracţie marcată a cutiei toracice, ca şi cele cardiace din formele asociate cu malformaţii cardiace severe.

Sînt supărătoare de asemenea formele însoţite în evoluţia lor de deformări osteo-articulare ce pot antrena tulburări ale activităţii motorii care impun corecţii ortopedice.

Displazia epifizară punctată. Anomalie autozomală recesivă de asemenea foarte rară, a fost descrisă încă din secolul trecut, fiind observată, mai ales sub forma sa completă şi foarte severă, la nou-născuţii cu greutate mică la naştere.

Boala poate fi întîlnită sub o formă completă căreia i se asociază numeroase anomalii osoase, articulare, oculare, cutanate şi viscerale, sau sub unele forme localizate în care să predomine leziunile osoase, caracteristice fiindu-le imaginile radiologice punctate pe care le redau ţesuturile cartilagiilor epifizare şi periarticulare, de unde îi derivă

Scanned with OKEN Scanner

și denumirea de displazie epifizară punctată.

Formele complete pot fi recunoscute după aspectul morfologic pe care îl prezintă copilul, fiind vorba de o micromelie rizomelică, în care membrele inferioare par a fi cel mai mult afectate, însoțite adeseori de redori articulare și uneori de anomalii ale coloanei vertebrale, de tipul unor cifoscolioze.

Frecvent pot fi întîlnite și unele modificări ale oaselor feței, constînd din hipoplazia maxilarului inferior, absența oaselor nasului cu nas în șa, accentuarea scobiturii ogivale palatine și implantarea vicioasă a urechilor.

Cataracta congenitală întîlnită în aproape jumătate din cazuri, leziunile cutanate apărute sub diferite forme dar mai ales ca discheratoze ichtioziforme, precum și prezența unor malformații cardio-vasculare, digestive sau renale sînt numeroasele anomalii ce se pot asocia acestor forme complete.

Examenele radiologice vor pune în evidență variatele leziuni petrecute asupra diferitelor oase și ale articulațiilor lor, constituindu-se ca elemente patognomonice pentru diagnostic imaginile punctate de calcificare pe care le redau mai toate epifizele oaselor lungi, precum și cartilagiile de conjugare ale coastelor.

Evoluția bolii este severă pentru formele complete, numai 1/2 din copii viețuind după vîrsta de un an, datorită pe de o parte dificultăților respiratorii, iar pe de altă parte celorlaltor anomalii asociate, dar mai ales celor cardio-vasculare.

După această vîrstă, copiii rămași în viață vor prezenta un nanism micromelic asociat cu diferite deformări osoase.

Displazia spondiloepifizară. Individualizată de mai mulți autori și purtînd denumiri diferite după numele celor ce au descris-o, displazia spondiloepifizară este o eredopatie transmisă cel mai frecvent autozomal dominant, întîlnită de asemenea foarte rar, fie sub *o formă precoce* cu posibilități de recunoaștere din perioada neo-natală, fie sub *o formă tardivă,* în care debutul aparent al bolii se înscrie după vîrsta de 10 ani.

Formele precoce pot avea o evoluție rapid fatală, consecutivă gravelor disfuncții respiratorii determinate de leziunile oaselor cutiei toracice.

În aceste forme cu debut de la naștere, anomaliile întîlnite pot afecta întregul sistem osos, care să angajeze modificări semnificative asupra oaselor trunchiului, coloanei vertebrale, bazinului și membrelor, determinînd un nanism de tip rizomelic, după cum ele să predomine sau să fie întîlnite numai la nivelul bazinului, recunoscîndu-le radiologic prin imaginile caracteristice ale unei spondilii generalizate și a întîrzierii proceselor de osificare ce se desfășoară în mod neregulat.

În formele tardive nanismul nu este atît de evident, dar toracele este mai scurt, leziunile constant întîlnite la nivelul vertebrelor angajînd o îngustare însemnată a spațiilor intervertebrale cu densificarea marcată a corpilor vertebrali, iar mai tîrziu instalarea unor artralgii foarte supărătoare consecutive anomaliilor epifizare.

Nanismul metatropic. Descris de Maroteaux ca o eredopatie de cele mai multe ori autozomală recesivă, nanismul metatropic se înscrie în rîndul osteocondrodistrofiilor cu debut adeseori de la naștere, în care leziunile întîlnite afectează numai membrele, angajînd un nanism cu predominență rizomelică, considerat de unii autori ca o condrodistrofie hiperplastică.

În mod caracteristic îi revine aspectul izbitor redat de la naștere de contrastul dintre lungimea normală sau mai mare a trunchiului față de lungimea mult redusă a membrelor, talia păstrîndu-se cel mai ades în limite normale.

Membrele vor fi astfel foarte scurte, iar articulațiile proieminente, coloana vertebrală prezentînd unele anomalii ce constau din lărgirea marcată a spațiilor intervertebrale cu osificarea posibilă a corpilor vertebrali în regiunea lombară și prezența unui rest vertebral sub formă de coadă.

Pe măsură ce copilul va crește, pe primul plan se vor situa cifoscoliozele care în evoluție se vor accentua, trunchiul devenind relativ mai scurt, iar extremitățile relativ mai lungi.

Nanismul diastrofic. Înscriindu-se în aceeași categorie de nanisme micromelice pre-

Scanned with OKEN Scanner

dominent rizomelice, ca o eredopatie autozomală recesivă de asemenea foarte rară, nanismul diastrofic se caracterizează clinic prin prezenţa alături de acest nanism a unei scolioze care se accentuează în timp, a unor deformaţii ale pavilionului urechilor şi uneori a unui palatoschizis, a piciorului strîmb congenital şi a inserţiei joase a policelui, fiind frecvent întîlnite şi unele tulburări tendinoase cu limitarea însemnată a mişcărilor articulare.

Evoluţia bolii este condiţionată în principal de caracterul progresiv prin care scolioza se accentuează, fără să fie însoţită de leziuni vertebrale, precum şi de unele deformări posibile ale membrelor inferioare, care impun un tratament corectiv ortopedic.

Nanismele mezomelice. În această categorie sînt cuprinse mai multe tipuri de nanisme mezomelice, foarte rare, cum sînt *nanismul de tip Langer şi sindroamele Nievergelt şi Robinow*, caracterizate în principal de micromelia predominentă asupra segmentelor mijlocii ale membrelor, ca trăsătură comună, cărora li se asociază şi alte anomalii.

Nanismul micrognatic. Încadrată în aceeaşi grupă de nanisme mezomelice, această eredopatie autozomală recesivă extrem de rară se caracterizează din punct de vedere morfologic prin asocierea la insuficienta dezvoltare staturală a copilului, petrecută pe seama extremităţilor şi îndeosebi a segmentelor lor mijlocii, a palatoschizisului şi a unei micrognaţii foarte accentuate, realizînd un sindrom Pierre-Robin ce poate angaja mari dificultăţi în alimentaţia şi asupra activităţii respiratorii a copilului.

Nanismul acromezomelic. Întîlnit ca o anomalie de asemenea extrem de rară, acest nanism de tip micromelic se distinge prin afectarea predominentă şi foarte marcată a segmentelor mijlocii ale membrelor, care apar foarte mici, însoţite de mîini scurte şi masive cu degete butucănoase şi picioare plate şi pătrate, capul prezentînd unele deformări, ca şi coloana vertebrală.

SINDROMUL MARFAN

Din rîndul afecţiunilor generalizate ale scheletului şi respectiv ale ţesutului mezodermal face parte şi sindromul Marfan, cunoscut şi sub denumirea de *arahnodactilia congenitală*, o eredopatie autozomală dominantă relativ rară.

Întîlnită ca o tulburare sistemică a ţesutului conjunctiv, acestei afecţiuni i se asociază multiple anomalii din partea sistemului osos, ligamentar şi a articulaţiilor, a aparatului cardiovascular şi ochilor.

Tabloul clinic se confruntă astfel cu numeroase manifestări care sînt dominate de anomaliile şi deformările sistemului osos şi ale aparatului locomotor, cărora li se alătură din partea aparatului cardio-vascular în mod particular anevrismul aortic, iar ca leziuni oculare cataracta, coloboma, megalocorneea, strabismul sau nistagmusul.

Manifestările caracteristice ale anomaliilor şi deformărilor osoase, ligamentare şi din partea articulaţiilor constau în primul rînd din lungimea excesivă sub care se dezvoltă oasele tubulare, care pot să angajeze astfel o alungire însemnată a extremităţilor, petrecută şi pe seama degetelor de la mîini şi picioare, în timp ce ligamentele musculare ale articulaţiilor sînt relaxate, iar articulaţiile foarte mobile şi laxe, lipsite de tonusul de opoziţie.

Din această cauză, frecvent se întîlnesc şi unele deformări ale coloanei vertebrale sub forma unor scolioze, precum şi piciorul plat.

Importante şi frapante apar deformările toracice, întîlnite constant fie sub forma unui stern în carenă, fie a unui stern infundibuliform, însoţite de modificări semnificative şi din partea abdomenului.

Adeseori se mai poate asocia o accentuare marcată a scobiturii ogivale palatine.

Dezvoltarea psihomotorie şi intelectuală a copilului se realizează în condiţii normale, criteriu foarte important pentru diagnosticul diferenţial cu homocistinuria, afecţiune cu care prin manifestările clinice se poate uşor confunda sindromul Marfan.

Riscurile cele mai mari în evoluţia acestei boli sînt legate de posibilitatea rupturii anevrismului.

Din punct de vedere radiologic imaginile întîlnite pun în evidenţă creşterea marcată a oaselor segmentelor mediane, care sînt în acelaşi timp şi mai subţiri.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile biologice pot pune în evidenţă scăderea relativă a mucoproteinelor serice, precum şi o creştere a nivelelor urinare a hidroxiprolinei.

Tratamentul bolii se adresează unor măsuri protective şi de corectare eventuală a deformărilor constituite.

ARTROGRIPOZA ŞI LAXITATEA ARTICULARĂ CONGENITALĂ

Încadrate în rîndul malformaţiilor congenitale ale aparatului locomotor, aceste anomalii, relativ frecvent întîlnite, se individualizează ca afecţiuni predominente ale aparatului musculo-ligamentar, permiţîndu-ne a le prezenta alături de bolile sistemului osos pentru caracterul lor de boli ortopedice.

Artrogripoza. Cunoscută şi sub denumirile de redoarea congenitală articulară multiplă sau de amioplazia congenitală, artrogripoza este o anomalie cu etiologie şi mecanisme patogenice încă necunoscute, care se distinge ca o afecţiune generalizată ce interesează mai toate articulaţiile membrelor împreună cu sistemul lor musculo-ligamentar, fiind încadrată de unii autori în rîndul afecţiunilor generalizate ale ţesutului mezodermal şi respectiv ale scheletului.

Această afecţiune se datorează leziunilor de fibroscleroză de la nivelul ţesuturilor musculo-ligamentar şi articular, urmate de anchiloza incompletă a unora sau mai multor articulaţii, dispuse simetric, cu excepţia articulaţiilor vertebrale şi maxilare.

Din această cauză articulaţiile se mobilizează cu mari dificultăţi, iar mişcările lor sînt mult limitate, de cele mai multe ori sistemul musculo-ligamentar fiind contractat în extensie sau flexie, în mod diferit de la o articulaţie la alta, cărora împreună cu segmentele de membre corespunzătoare să le imprime poziţii şi mişcări vicioase.

La nivelul membrelor superioare, articulaţiile umerilor rareori sînt afectate, în schimb articulaţiile coatelor vor fi mai întotdeauna fixate în extensie, pe cînd articulaţiile pumnului în flexie, pentru ca la nivelul membrelor inferioare genunchii să fie contractaţi de asemenea în extensie, iar picioarele în flexie.

Articulaţiile interesate vor îmbrăca unele aspecte caracteristice. Ele apar astfel mai largi şi în formă cilindrică, devenind uneori dureroase datorită ulceraţiilor degenerative ce se produc în evoluţia leziunilor patologice petrecute la nivelul capsulei lor.

Artrogripoza se asociază adeseori şi cu alte malformaţii congenitale ale aparatului locomotor sau viscerale.

Prognosticul acestei afecţiuni este condiţionat de multitudinea deformărilor şi leziunilor lor patologice, fiind capabile să antreneze grave tulburări ale unor activităţi motorii, cum este mersul, pînă la imposibilitatea practicării lui, sau a mişcărilor de prehensiune ale mîinilor.

Tratamentul bolii se adresează unor măsuri complexe şi de durată prin care să se realizeze în principal recuperarea unor activităţi strict necesare bunei funcţionalităţi a membrelor şi segmentelor lor afectate, recurgîndu-se la mijloace de ordin fizioterapic şi ortopedic.

Laxitatea articulară congenitală. Denumită şi *sindromul Ehlers-Danlos*, laxitatea articulară congenitală este încadrată de unii autori în rîndul dezordinilor genetice de colagen, apărînd ca o eredopatie foarte rară, transmisă autozomal dominant.

Din punct de vedere patologic, această afecţiune se individualizează prin laxitatea exagerată pe care o prezintă articulaţiile copilului, ale căror mişcări, alături de hiperextensibilitatea tegumentelor lor supraiacente, sînt impresionante.

Articulaţiile, în afara acestei laxităţi foarte evidente, mai prezintă şi o tendinţă marcată de subluxarea sau chiar dislocarea lor, fenomene întîlnite mai ales la nivelul articulaţiilor şoldului, genunchilor, umerilor şi coatelor.

Tegumentele copilului, caracterizîndu-se prin aceleaşi dezordini ale colagenului ţesutului lor conjunctiv, sînt palide, lucioase, subţiri, laxe şi uşor lezabile, însoţindu-se ades şi de leziuni atrofice sau escare.

În cadrul tabloului clinic mai sînt de amintit şi alte anomalii ce se pot asocia, cum ar fi culoarea albastră a sclerelor şi dislocarea lentilelor oculare, hernia hiatală şi alte malformaţii digestive ca megaesofagul, megacolonul şi diferiţi diverticuli, sau cardio-vas-

Scanned with OKEN Scanner

culare şi pulmonare, determinate de asemenea de acelaşi tip de dezordini ale colagenului ţesuturilor lor conjunctive.

Tratamentul acestei afecţiuni este lipsit încă de posibilitatea aplicării unor mijloace cu caracter specific, limitîndu-se numai la unele măsuri ajutătoare.

LUXAŢIA CONGENITALĂ A ŞOLDULUI

Cunoscută şi sub denumirea de *displazia* sau *boala luxantă a şoldului*, luxaţia congenitală coxofemurală apare ca una dintre cele mai frecvente malformaţii congenitale ale aparatului locomotor, a cărei precizare diagnostică trebuie şi poate fi efectuată încă din perioada neo-natală, înaintea constituirii ei propriu-zise şi a consecinţelor sale asupra activităţii locomotorii.

Din acest punct de vedere, boala luxantă a şoldului trebuie diferenţiată de luxaţia teratologică, prezentă de la naştere şi asociată cu alte malformaţii congenitale osteoarticulare sau viscerale.

Raportată într-o distribuţie inegală în rîndul diferitelor populaţii din lume, foarte ridicată fiind în ţările nordice ale Europei, incidenţa ei medie este estimată de unii autori într-o proporţie de 3—5 cazuri la mia de locuitori, afectînd cu predilecţie, de 4—5 ori mai frecvent, fetele decît băieţii.

Deşi această boală devine evidentă clinic abia după ce copilul îşi dobîndeşte o activitate motorie importantă a statusului său postural, de ridicare în picioare şi mers, afectînd numai una sau ambele articulaţii coxofemurale, boala luxantă a şoldului poate fi recunoscută mult mai devreme prin unele manifestări şi manevre caracteristice şi deosebit de importante pentru diagnostic.

Înscriindu-se ca o eredopatie cu o anumită predominenţă familială, luxaţia congenitală a şoldului rămîne încă nelămurită din punct de vedere al modului ei de transmitere, a cauzelor şi mecanismelor sale patogenice.

Se incriminează de unii autori, fiind citaţi ca factori hotărîtori în declanşarea ei, unele deficite sau numai imaturitatea activităţii unor enzime ale nou-născutului ce ar interveni imediat după naştere în degradarea hormonilor materni transmişi prin placentă fătului, pentru a determina relaxarea ligamentelor articulare, necesară trecerii lui prin filiera pelvigenitală.

Din punct de vedere patologic, luxaţia congenitală a şoldului este caracterizată de multiplele leziuni ce interesează toate componentele articulaţiei coxofemurale, fiind angajate atît osul iliac cu cavitatea cotiloidă şi femurul, cît şi elementele părţilor moi.

Cavitatea cotiloidă este astfel mai puţin adîncită şi sprînceana ei mai puţin dezvoltată, osul iliac fiind verticalizat, iar femurul să prezinte o întîrziere a apariţiei nucleelor lui de osificare, un cap cu o formă neregulată, o diafiză subţiată şi colul său răsucit anterior şi deviat adeseori în coxa vara sau valga, aspecte uşor de recunoscut şi din imaginile radiologice mai ales ale formelor cu luxaţia constituită.

În timp, cartilagiul diartrodial se dezvoltă mai puţin şi se subţiază progresiv, capsula articulară îngroşîndu-se şi alungindu-se, pentru ca spaţiul cuprins între sprînceana sa şi capul femural să se îngusteze şi să permită dezvoltarea în acest spaţiu a unui ţesut adipos, iar ligamentul rotund să se alungească, concomitent cu formarea unei noi cavităţi cotiloide la nivelul aripii iliace, atrofierea musculaturii periarticulare şi deformarea articulaţiei şi a poziţiei membrului inferior respectiv.

Toate aceste leziuni şi consecinţele lor vor putea fi puse în evidenţă prin diferite manifestări, manevre şi măsurători caracteristice luxabilităţii articulaţiei interesate, a luxării ei propriu-zise şi a complicaţiilor survenite în evoluţia lor.

Manifestările clinice ale luxaţiei congenitale de şold sînt numeroase, diferenţiindu-se în raport cu stadiile sale de evoluţie şi vîrsta copilului.

Un grup important de semne se desemnează chiar din perioada neo-natală, semnul sau manevra lui Ortolani, denumit şi semnul resortului, constituindu-se ca cel mai valoros element pentru diagnosticul precoce al bolii.

Manevra lui Ortolani trebuie efectuată la toţi nou-născuţii, ca un test de triaj obligatoriu.

Scanned with OKEN Scanner

Ea constă din poziţionarea copilului pe spate, cu membrele inferioare aşezate în abducţie şi flectate, gambele pe coapse şi coapsele pe abdomen, astfel încît genunchii să fie lipiţi.

Examinatorul va cuprinde între palmă şi police fiecare genunchi al copilului, iar ultimele degete sau indexul şi mediusul vor fi aşezate în dreptul trocanterelor.

Din această poziţie se va imprima coapselor o mişcare lentă de abducţie, care, în cazul prezenţei anomaliei, se va bloca la un moment dat, cînd încă abducţia nu s-a putut efectua complet şi nu va putea fi deblocată decît numai după exercitarea unei compresiuni asupra trocanterelor în direcţia bazinului, cînd se va simţi un clacment, sau examinatorul va avea senzaţia prezenţei unui resort, iar capul femural va reveni în cavitatea sa.

Prezenţa acestui semn obligă consultul specialistului ortoped, precizarea diagnosticului prin investigaţii complimentare şi începerea imediată a tratamentului, uşurîndu-se foarte mult conduita terapeutică ulterioară şi cea necesară de adoptat formele complicate şi descoperite mai tîrziu.

Un alt semn prezent, posibil de la naştere şi care se accentuează în timp, fără a avea vreo semnificaţie deosebită, este cel descris de P. Bade, caracterizat de prezenţa în plus a unei plici cutanate situată pe partea internă a coapsei.

Alături de acesta, apărînd mai tîrziu cînd copilul s-a ridicat în picioare şi se poate sprijini pe unul din ele, este semnul lui Trendelemburg, care constă din ridicarea şi asimetria pliului cutanat fesier faţă de cel de partea opusă, însoţite şi de înclinarea bazinului în partea opusă membrului de sprijin, toracele înclinîndu-se de partea membrului în care se sprijină copilul.

Odată cu dobîndirea poziţiei în picioare şi a mersului, care se anunţă de obicei cu întîrziere la aceşti copii, manifestările devin mai evidente, prin semnele proprii luxaţiei constituite şi continuarea celor ale asimetriei şi de laxitate articulară.

Mersul copilului se efectuează cu dificultate, copilul şchiopătînd şi obosind repede, pentru ca în formele bilaterale mersul să fie legănat, asemănător celui de raţă.

Amplitudinea unor mişcări ale articulaţiilor coxofemurale se păstrează în continuare modificate, mişcarea de rotaţie externă şi internă fiind exagerată, pe cînd cea de abducţie să se limiteze progresiv şi să nu mai poată fi deblocată prin manevra Ortolani.

În timp, mersul devine din ce în ce mai greoi şi odată cu formarea şi consolidarea noilor cavităţi cotiloide de la nivelul aripilor iliace, deformarea articulaţiilor şi atrofia musculară se accentuează, iar mişcările articulare devin din ce în ce mai limitate, producîndu-se şi o lordoză lombară pronunţată de mersul cu bazinul înainte al copilului.

Examenul radiologic aduce preţioase informaţii pentru diagnostic, chiar din perioada neo-natală, cînd încă luxaţia propriu-zisă nu s-a constituit, mai ales în formele foarte evidente în care capsula cotiloidă este atrofiată şi femurul prezintă modificările patologice amintite.

În formele cu luxaţia şoldului angajată, imaginile devin caracteristice şi pun în evidenţă toate modificările patologice ce interesează regiunea articulară.

Tratamentul bolii trebuie efectuat cît mai devreme, cînd reducerea luxaţiei nu implică mijloace sîngerînde, adresîndu-se specialistului ortoped, care va alege căile cele mai utile pentru a se putea obţine o vindecare cît mai fiziologică, prin folosirea unor procedee şi tehnici diferite în raport cu stadiile de evoluţie a bolii.

ALTE ANOMALII CONGENITALE ALE SCHELETULUI

Din rîndul acestor anomalii fac parte diferitele malformaţii segmentare şi regionale afectînd extremitatea cefalică, toracele, coloana vertebrală, membrele şi segmentele lor.

Anomaliile cu localizare la nivelul extremităţii cefalice au fost descrise în capitolul afectat bolilor sistemului nervos din acest volum iar luxaţia congenitală de şold, ca malformaţie cu localizare regională, a fost prezentată mai sus, urmînd în continuare a fi discutate unele dintre anomaliile localizate mai importante.

Scanned with OKEN Scanner

a

b

Fig. 17 (a ; b). **Luxaţie congenitală de şold.** Se remarcă luxaţia în jos şi în afară a capului femural stîng, care se află situat la nivelul aripii iliace.

Malformaţiile congenitale localizate la diferitele nivele ale scheletului pot fi întîlnite afectînd unul sau mai multe membre, sau numai unele din segmentele lor, constituirea lor fiind condiţionată de natura factorilor teratogeni şi momentul intervenţiei lor, după cum ele pot interesa oasele şi ţesuturile moi ale segmentelor şi regiunilor respective şi să apară ca manifestări unice sau să se asocieze şi altor malformaţii congenitale.

Totodată, anomaliile respective pot să apară ca un viciu grav de dezvoltare prin lipsa membrelor respective, anomalia denumindu-se *amelie sau hemimelie longitudinală sau transversală,* în raport cu prezenţa pe jumătate a unui segment de membru şi respectiv lipsa numai a unei jumătăţi distale a unui segment, sau să apară sub forma unei *focomelii,* anomalie în care lipsesc braţele şi antebraţele, sau coapsele şi gambele, mîinile şi picioarele inserîndu-se direct la nivelul trunchiului.

Unele anomalii, constituite după perioada embriogenetică, se pot exterioriza numai printr-o întîrziere şi o dezvoltare insuficientă a unora dintre membre sau a segmentelor lor, însoţindu-se uneori şi de tulburări trofice grave ale ţesuturilor moi, pentru ca alte anomalii afectînd dezvoltarea numai a degetelor să apară fie sub forma *unor amputaţii* sau a *unor resturi de degete,* fie cu *degete supranumerare ca în polidactilie,* sau cu *degete sudate între ele,* anomalie denumită *sindactilie,* ori ca *o arahnodactilie,* în care degetele sînt foarte alungite, *brahimezofalongie,* care este caracterizată de agenezia, hipoplazia sau distrofia falangelor, sau sub forma unei *clinodactilii* în care ultima falangă este deviată lateral iar celelalte sînt hipoplazice.

O parte din anomaliile localizate ale scheletului pot interesa cu predilecţie diferitele articulaţii şi ţesuturile lor periarticulare, impietînd poziţia şi mişcările membrelor sau a segmentelor lor, cum sînt coxa vara şi coxa valga congenitale, luxaţia congenitală a genunchilor, piciorul plat sau cel strîmb congenital.

Unele tipuri ale acestor forme de anomalii pot fi şi dobîndite şi să apară în mod secundar altor anomalii sau afecţiuni neuromusculare sau osoase.

Scanned with OKEN Scanner

Din rîndul tuturor acestor anomalii localizate sînt de reţinut mai ales cele care, putînd beneficia de un tratament corectiv, impun o depistare în timp util şi o îndrumare corespunzătoare spre specialistul ortoped, de aceea în continuare ne vom referi cu predilecţie asupra lor.

Coxa vara congenitală. Anomalie înăscută uni sau bilaterală, coxa vara congenitală este relativ frecvent întîlnită, atît la fete cît şi la băieţi, constituindu-se ca o malformaţie ce angajează prin leziunile caracteristice petrecute la nivelul colului femural şi cel al cartilagiilor de creştere o micşorare marcată a unghiului său de înclinaţie, determinînd limitarea mişcărilor de rotaţie şi abducţie ale membrului inferior respectiv cu scurtarea lui şi tulburarea progresivă a mersului, care devine asemănător celui din luxaţia congenitală a şoldului.

Simptomele bolii decurg astfel din dificultăţile marcate de mişcările limitate ale articulaţiilor coxofemurale, determinate de leziunile şi deformaţia colului femural şi ale cartilagiilor lui de creştere, în care mersul este în principal afectat.

Unele dintre ele pot fi însă evidenţiate încă înaintea dobîndirii mersului de către copil, prin unele semne cum sînt poziţionarea vicioasă a membrului inferior respectiv, depăşirea liniei lui R. Nelaton de către marele trocanter etc., pe lîngă limitarea mişcărilor amintite, care se accentuează progresiv odată cu creşterea copilului.

Precizarea diagnosticului este redată de către examenul radiologic ale cărui imagini pot evidenţia în mod semnificativ leziunile caracteristice ale capului şi colului femural şi ale cartilagiilor de creştere, precum şi deformaţia în unghi drept pe care o realizează colul femural cu diafiza, zonă în care procesele de calcifiere sînt întîrziate şi neomogene.

Acest tip de anomalie a şoldului poate fi întîlnit şi ca o manifestare dobîndită în diverse circumstanţe patologice, sau să apară în mod secundar altor anomalii înăscute sau dobîndite.

Tratamentul coxa varei congenitale se adresează unor măsuri corective ortopedice, de reducere a deformaţiei colului femural prin corectarea unghiului lui de înclinaţie şi de refacere astfel a poziţiei cartilagiilor de creştere, pentru a li se permite o evoluţie normală, osteotomia practicată recomandîndu-se a fi efectuată la vîrsta de preşcolar mare.

Coxa valga congenitală. Este o anomalie congenitală de asemenea relativ frecventă ce afectează în egală măsură atît fetele cît şi băieţii.

Putînd fi întîlnită ca o manifestare singulară şi să apară cel mai ades concomitent, sau în mod secundar ca o formă dobîndită, cu alte sau altor anomalii înăscute sau dobîndite ale scheletului sau ale sistemului neuro-muscular, acest tip de deformare a şoldului este mai greu de descoperit prin propriile semne clinice, ce apar mult mai şterse în general, cît mai degrabă cu ajutorul investigaţiilor radiologice.

Manifestările clinice întîlnite în cursul acestei anomalii sînt expresia directă a gradului de deformare pe care îl realizează unghiul de înclinare foarte deschis, de peste 140°, al colului femural, în opoziţie cu cel determinat de leziunile din coxa vara, dar mai ales a complicaţiilor ce apar foarte frecvent în cursul evoluţiei bolii.

Astfel, rareori mersul copilului este şchiopătînd, după cum el poate fi legănat şi copilul să obosească repede, iar în formele unilaterale lungimea membrului inferior afectat să fie de obicei mai mare decît a celui sănătos, tabloul clinic completîndu-se cu simptomatologia caracteristică subluxaţiei sau a artrozei coxofemurale cu care adeseori se complică, toate aceste anomalii putînd fi uşor recunoscute cu ajutorul examenelor radiologice.

Tratamentul bolii se adresează de asemenea unor măsuri corective ortopedice, cu deosebire în formele complicate, solicitînd practicarea osteotomiei pentru refacerea poziţiei fiziologice a articulaţiei coxofemurale.

Piciorul strîmb congenital. Apreciată ca cea mai frecventă anomalie a scheletului, piciorul strîmb congenital este raportat într-o incidenţă de 1—2 cazuri la 1 000 de nou-născuţi, considerîndu-se ca o malformaţie de origine genetică multifactorială.

Sub denumirea de picior strîmb congenital sînt reunite mai multe tipuri de anomalii

raportate poziţiilor vicioase pe care le imprimă piciorului diferitele sale deformări osteoarticulare.

Sînt incluse astfel în rîndul acestei anomalii următoarele forme clinice : *piciorul în varus*, reprezentat de o deformaţie mai complexă determinată de retracţia gambierului posterior, a flexorului halucelui şi ai celor comuni falangelor, piciorul realizîndu-şi un sprijin pe marginea sa externă ; *piciorul în valgus*, exprimat de deformările ce-i imprimă o poziţie de sprijin pe marginea sa internă ; *piciorul equin*, cînd se realizează o hiperextensie a sa, acesta rezemîndu-se în mers pe vîrful degetelor dar să-şi păstreze acelaşi ax cu gamba, pentru ca în timp osul astragal să se deformeze datorită modificărilor survenite la nivelul articulaţiei tibio-astragaliene ; *piciorul în talus*, caracterizat prin reazemul său pe călcîie în timpul mersului, consecutiv unor deformaţii ce îi imprimă o poziţie în flexie accentuată a articulaţie tibio-tarsiene respective.

În cele mai multe din cazuri aceste anomalii se asociază, cel mai frecvent, fiind întîlnit piciorul strîmb congenital în varus equin urmat de cel în talus valgus, formă cu prognostic mai bun decît prima asociere citată.

Aceste tipuri de anomalii, în afara formelor congenitale, mai pot avea şi o origine dobîndită, consecutivă altor afecţiuni osteoarticulare sau neuromusculare înnăscute sau de asemenea dobîndite.

Manifestările clinice ale acestei anomalii pot fi recunoscute cu uşurinţă, în formele congenitale încă de la naştere, cînd deformările uni sau bilaterale ale piciorului, în diferitele poziţii amintite, pot prezenta un caracter reversibil prin mişcări lente pasive, sau să fie rigide odată cu cîştigarea poziţiei în picioare şi a mersului, ele accentuîndu-se şi antrenînd şi alte deformări musculotendinoase şi osteoarticulare.

Datorită acestor vicii înnăscute însăşi mersul este dobîndit cu întîrziere şi se realizează cu mari dificultăţi, angajînd în timp grave tulburări psihice şi ale creşterii, pentru ca formele reductibile prin mobilizare pasivă să devină rigide şi să impună apoi măsuri terapeutice complexe.

Debutul aparent al formelor dobîndite este condiţionat de însăşi debutul şi evoluţia bolilor determinante, manifestările clinice întîlnite fiind asemănătoare formelor congenitale.

Atitudinea terapeutică obligă măsuri complexe ce trebuiesc luate cît mai curînd, pentru a se preveni pe cît posibil fixarea vicioasă a piciorului, atrofierile musculare şi retracţiile tendinoase consecutive, folosindu-se masajul, mişcările pasive lente, precum şi unele măsuri conservatoare ortopedice corective necesar de a fi aplicate imediat prin aparat gipsat pentru poziţionarea secvenţială şi corectă a piciorului, sau de intervenţie chirurgicală în formele cu articulaţii fixate.

Aplicarea unui tratament cu întîrziere sau incomplet implică măsuri terapeutice ulterioare mult mai complexe, angajînd totodată riscuri deosebite pentru forma şi activitatea viitoare a piciorului afectat şi a mersului, precum şi a creşterii şi stării psihice a copilului, aceste forme însoţindu-se şi de grave tulburări trofice musculare şi cutanate.

Piciorul plat congenital. Anomalie frecvent întîlnită, afectînd în egală măsură atît fetele cît şi băieţii, piciorul plat poate fi recunoscut ca o manifestare patologică abia după ce copilul şi-a dobîndit bine mersul, respectiv după vîrsta de 3 ani, deoarece pînă la această vîrstă mersul lui nu este încă stabilizat, iar piciorul său se sprijină pe întreaga talpă, înscriindu-se ca o manifestare fiziologică ce se poate corecta de la sine.

În general piciorul plat în forma sa fiziologică, însoţindu-se şi de un tonus mai diminuat al musculaturii sale laterale, poate prezenta în plus şi o poziţie în valg, accentuîndu-se astfel deformarea lui.

În forma sa patologică, piciorul plat apare datorită cointeresării musculaturii gambei şi plantei, precum şi a ligamentelor plantare, care, devenite foarte laxe, nu mai pot menţine în timpul mersului şi a sprijinirii corpului pe picior bolta plantară în condiţii normale.

Pe lîngă deformarea acestei arcade, copilul călcînd pe întreaga sau aproape întreaga talpă, şi a poziţiei în valg, această anomalie se însoţeşte şi de afectarea foarte marcată a

Scanned with OKEN Scanner

osului calcaneu, constituit ca cel mai important punct de sprijin.

Acesta fiind împins mereu înapoi şi deformîndu-se în timp, deformările respective vor fi recunoscute prin palpare, apărînd ca o a doua maleolă internă situată sub maleola adevărată, precum şi din amprentele de pe tălpile încălţămintei purtate de copil.

În afara formelor congenitale, identificîndu-le cu uşurinţă prin prezenţa anomaliei şi la unul din părinţi, piciorul plat mai poate fi determinat şi de unele afecţiuni care pot angaja o hipotonie musculară alături de o relaxare a ligamentelor plantare, capabile să antreneze deformarea importantă a piciorului.

Manifestările clinice ale piciorului plat sînt exprimate pe de o parte de dificultăţile survenite, în raport cu intensitatea deformărilor, asupra staticii şi mersului copilului, care devin dificile şi obositoare pe măsură ce copilul creşte, mai ales în formele pronunţate, iar pe de altă parte de durerile articulare şi îndeosebi ale genunchilor, apărute în repaus şi mai ales la culcare, confundîndu-se adeseori cu durerile din cursul reumatismului articular acut, cu care se impune cel mai mult şi diagnosticul lor diferenţial.

Precizarea diagnosticului obligă urmărirea deformărilor şi a formei bolţii plantare atît în timpul mersului cît şi în poziţie de sprijin pe ambele picioare, folosindu-se la nevoie podoscopul, precum şi din cercetarea urmelor lăsate de aceste deformări pe talpa şi partea internă a încălţămintei copilului şi pe podeaua pe care va merge desculţ, stabilindu-se totodată şi gradul de intensitate al acestor deformări.

Tratamentul piciorului plat este de durată. El implică măsuri recuperatorii realizate prin intermediul masajului şi gimnasticii, precum şi cu ajutorul unor mijloace ortopedice.

Se va recurge astfel la folosirea numai a încălţămintei sub formă de ghiată cu spate şi talonetă, sau a unor ghete ortopedice croite şi poziţionate în raport cu corectările impuse de deformările constituite, copilul neavînd voie să meargă desculţ decît pe nisip sau iarbă şi în vîrful picioarelor, sau să sară coarda.

Masajul tălpilor cu ciupirea lor, ca şi cel al muşchilor gambei, exerciţiile de gimnastică pe vîrful degetelor fie din poziţia în picioare în alternanţă cu mersul pe călcîie şi pe marginea laterală a picioarelor, fie culcat pe spate folosind ca sprijin peretele, săritul coardei, sau alte mişcări folosite sînt tot atît de necesare, efectuîndu-se de cîteva ori pe zi.

Intervenţiile chirurgicale, de refacere a bolţei plantare, sînt foarte rareori necesare, chiar şi în formele cele mai severe.

Luxaţia congenitală a genunchilor. Este o deformaţie întîlnită relativ rar. Se datorează unor anomalii structurale interesînd fie condilul femural extern sau şanţul intercodilian anterior, fie rotula, cel mai ades, prin aplatizarea feţei sale posterioare sau poziţionarea vicioasă a tibiei, sau eventual altor anomalii de la nivelul acestei articulaţii, capabile să favorizeze constituirea luxaţiei articulaţiei tibiofemurale sau a rotulei.

Această anomalie poate fi mai bine recunoscută odată cu dobîndirea poziţiei în picioare şi a mersului, cînd de fapt are loc şi producerea luxaţiei respective. Totuşi luxaţia congenitală a rotulei în formele propriu-zise, poate fi evidenţiată încă de la naştere, prin situarea rotulei întotdeauna pe partea externă a articulaţiei, indiferent de poziţia dată genunchiului.

Luxaţia articulaţiei tibiofemurale se va evidenţia odată cu dificultăţile de mers şi poziţiile vicioase pe care le imprimă la acest nivel membrului inferior afectat, instituindu-se sau accentuîndu-se, ca şi luxaţiile recidivante de rotulă, după traumatisme minime sau eforturi fizice.

Precizarea anomaliilor respective se realizează cu ajutorul examenelor radiologice, care vor evidenţia pentru luxaţia respectivă, pe lîngă viciile de poziţie ale oaselor şi unele din anomaliile lor anatomice.

Luxaţia de genunchi mai poate fi datorată, apărînd ca manifestări secundare, şi unor leziuni neuromusculare ce afectează activitatea muşchiului quadripces.

Tratamentul luxaţiei congenitale a genunchilor se adresează unor măsuri corective ortopedice, intervenţiile chirurgicale necesare recomandîndu-se a se efectua după vîrsta de 4—5 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Anomaliile toracice congenitale. Dintre anomaliile congenitale ale toracelui cele mai evidente şi mai frecvent întîlnite sînt deformările toracelui în care este afectat cu predominenţă sternul, imprimîndu-i de cele mai multe ori forma de torace escavat sau de torace în carenă.

Toracele escavat, sau infundibuliform, poate fi recunoscut cu uşurinţă, după aspectul său caracteristic, de înfundare cu deosebire a porţiunii inferioare a sternului.

Această deformare s-ar datora, după unii autori, tracţiunii exercitate de către tendonul central al diafragmului, care este mai scurt şi mai puţin dezvoltat, apărînd ca o anomalie congenitală, după cum toracele escavat ar mai putea fi consecinţa şi a unor anomalii congenitale privind creşterea şi dezvoltarea cartilagiilor costale.

Deprimarea sternală este aparentă de la naştere, accentuîndu-se în timpul inspiraţiei, precum şi în cursul creşterii şi dezvoltării copilului.

Formele severe se însoţesc de unele tulburări respiratorii ce constau din polipnee cu respiraţie superficială şi stare de oboseală, instalată cu uşurinţă la eforturi minime, în perioadele de vîrstă mică respiraţia fiind predominent diafragmatică, precum şi de tulburări marcate din partea activităţii cardiace, ca urmare a compresiunii şi poziţionării defectuoase exercitate asupra mediastinului şi organelor sale, putînd fi surprinse adeseori unele modificări ale ritmului cardiac şi prezenţa unor sufluri.

Aceşti copii sînt subordonaţi cu mai multă uşurinţă şi unor infecţii repetate de căi respiratorii.

Toracele în carenă este o deformare opusă toracelui escavat, sternul apărînd boltit şi mult ieşit înainte, asemănîndu-se cu toracele întîlnit la păsări.

Nu rareori, pe lîngă deformarea sternului, care se poate însoţi uneori şi de suturarea precoce a segmentelor sale, sînt prezente şi unele anomalii ale coastelor sau vertebrelor, accentuînd aspectul neplăcut al toracelui şi trunchiului.

Prezentă de la naştere, anomalia este mai puţin supărătoare decît toracele înfundat, formele mai severe înregistrîndu-se din rîndul celor ce se pot însoţi şi de unele malformaţii congenitale cardio-vasculare.

Deformările toracelui de tipul celor în carenă sau înfundat pot să apară şi ca manifestări secundare sau să însoţească alte boli înnăscute sau dobîndite.

Astfel, toracele cu stern înfundat poate fi întîlnit în cursul unor afecţiuni capabile să determine un sindrom respirator obstructiv de durată, adeseori vegetaţiile adenoide cronice spre exemplu putîndu-se însoţi sau angaja această deformare, după cum sternul în carenă este caracteristic deformărilor toracice din cursul rahitismului sau să apară consecutiv hipertrofiei inimii din cursul unor anomalii cardio-vasculare.

Tratamentul acestor anomalii se adresează unor măsuri cu caracter general sau simptomatic, intervenţiile corective fiind greu de realizat.

OSTEOCONDROZELE JUVENILE

Osteocondrozele juvenile deţin un loc aparte în patologia sistemului osos al copilului, atît prin incidenţa lor relativ crescută, apărînd în diferite etape ale copilăriei, cît şi prin particularităţile lor patologice legate de tulburările survenite la un moment dat în procesele de creştere şi dezvoltare ale unora dintre oasele scheletului.

Fără a avea o etiopatogenie bine precizată, recunoscîndu-se totuşi în unele forme rolul declanşator al traumatismului, osteocondrozele juvenile se caracterizează din punct de vedere patologic prin întîrzierea apariţiei sau tulburarea evoluţiei proceselor de osificare ale unora dintre nucleele de osificare, consecutiv cărora se produc tulburări însemnate în procesele de mineralizare şi în structura cartilagiilor de creştere ale epifizelor osoase interesate, însoţindu-se totodată şi de unele tulburări funcţionale sau de deformări posibile ale oaselor respective.

În raport cu aspectul caracteristic al leziunilor patologice însoţitoare, aceste afecţiuni mai sînt cunoscute şi sub denumirea de *necroze aspetice epifizare*, fiecare din formele copilului păstrîndu-şi şi numele propriu al celor ce le-au descris ca entităţi individualizate, corespunzător localizărilor selective de la nivelul diferitelor oase interesate.

Scanned with OKEN Scanner

Încadrate de unii autori în rîndul afecțiunilor înăscute ca boli osoase localizate necrozele aseptice epifizare pot fi recunoscute și ca boli dobîndite, atîta timp cît unii din factorii lor etiologici și mecanismele lor de producere nu rămîn necunoscute, iar în unele din cazuri pot fi identificați și unii din factorii lor declanșatori.

Pe lîngă rolul pe care îl pot deține, așa cum s-a arătat, traumatismele, sînt citate necroze aseptice multiple apărute și în cursul corticoterapiei, existînd și unele forme de mixedem ce se pot însoți de asemenea de leziuni necrotice aseptice epifizare multiple. La adult se mai citează unele cazuri survenite și în urma unor embolii osoase, întîlnite mai ales la scafandri, sau consecutive acțiunii nocive a unor factori fizici sau chimici.

În etiopatogenia acestor necroze aseptice este incriminat din ce în ce mai mult rolul pe care îl pot deține unele infecții virale, alături de intervenția nefavorabilă a unor răspunsuri imunologice cu răsunet asupra activității circulatorii din unele teritorii osoase.

Afectarea prin diferite cauze a patului vascular osos și a circulației sanguine mai ales a epifizelor oaselor interesate se înscrie astfel ca una din supozițiile ce merită a fi luată în seamă, cu atît mai mult dacă acestora li s-ar asocia cu caracter individual și un factor local predispozant.

Osteocondrozele juvenile debutînd clinic în diferitele perioade de vîrstă ale copilului, de obicei după perioada primei copilării, urmează o anumită cronologie în raport cu afectarea diferitelor oase interesate, condiționată fiind se pare și de particularitățile lor de creștere activă.

Astfel, dintre formele cu cel mai precoce debut, înregistrîndu-se în jurul vîrstei de 3—5 ani, este citată *boala Legg-Calvé-Perthes*, în care leziunile de necroză afectează capul femural, urmată de *boala Köhler*, în care primele manifestări apar în jurul vîrstei de 6 ani, interesat fiind navicularul tarsului, și apoi, spre pubertate, *boala Scheuermann*, *boala Freiberg*, sau *boala Osgood-Schlatter*.

Din punct de vedere clinic, manifestările prin care se fac cunoscute aceste afecțiuni sînt dominate de durerile osoase, spontane sau provocate, localizate la nivelele respective, însoțite și de tumefierea acestor regiuni care împreună antrenează importante tulburări ale activității motorii ale membrelor corespunzătoare, evidențiindu-se *din punct de vedere radiologic*, în zonele epifizare respective, o importantă tulburare a proceselor de mineralizare, *iar prin intermediul scintigrafiei* însemnate modificări patologice privind vascularizarea lor.

Examenele scintigrafice aduc contribuții însemnate privitor și la evoluția acestor afecțiuni.

În continuare vor fi prezentate unele forme ale acestor osteocondroze juvenile.

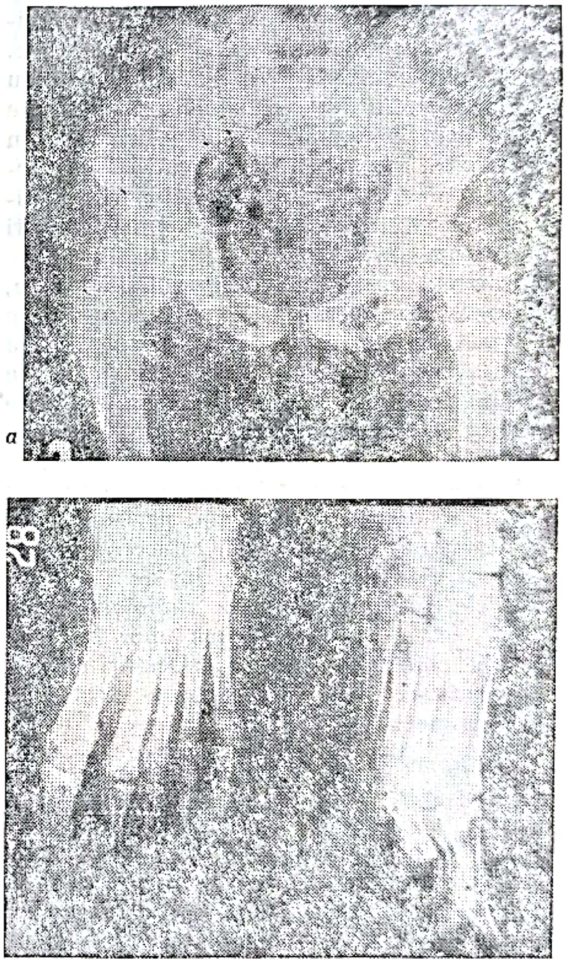


Fig. 18 (a ; b). **Osteocondroză juvenilă :** *(a)* de tipul *coxa plana*, în care se remarcă turtirea și fragmentarea capului femural cu păstrarea spațiului articular și *(b) de tipul Köller II*, în care poate fi observată interesarea epifizei distale a metatarsului II, care este de asemenea fragmentată și decalcificată.

Coxa plana. Purtînd diferite denumiri, de *necroză aseptică a epifizei femurale superioare, epifizită femurală superioară*, sau *boala Calvé-Legg-Perthes*, această formă de osteocondroză juvenilă este cea mai frecventă şi mai bine cunoscută, apărînd cu predilecţie la băieţi într-o proporţie de 6 la 1 faţă de fete, de obicei după vîrsta primei perioade a copilăriei.

Leziunile patologice prin care se caracterizează această afecţiune interesează cu precădere zona de osificare a epifizei femurale superioare.

Ele constau din prezenţa unor modificări importante cu caracter inflamator, situate la nivelul acestor ţesuturi şi exercitate în primul rînd asupra nucleului de osificare, necrozîndu-l prin procese ischemice, pentru ca în evoluţia lor progresivă să afecteze într-o mai mică măsură şi ţesuturile din vecinătate, ale capsulei articulare şi sinovialei, favorizînd în acelaşi timp şi posibilitatea instituirii cu uşurinţă a unor fracturi la acest nivel.

În timp, odată cu ştergerea fazei active, procesele de osificare reapar, fenomenele inflamatorii vor regresa, pentru ca să rămînă unele procese de scleroză şi deformări ale capului femural, iar la adolescenţă, să fie posibilă instalarea chiar a unei artroze coxofemurale.

Aceste procese patologice, aşa cum s-a arătat, se derulează în timp, perioadele lor de activitate şi apoi de refacere durînd obişnuit, fiecare din ele, în jur de 1 — 2 ani cînd ele pot fi descoperite radiologic, ocazional, odată cu constituirea unor fracturi, sau în condiţiile unor manifestări clinice, caracteristice bolii, care impun efectuarea acestor investigaţii.

Din punct de vedere clinic, debutul aparent al bolii este insidios, manifestîndu-se prin dureri, la început intermitente şi relativ şterse, localizate la nivelul articulaţiei coxofemurale sau reflectate la nivelul genunchiului, însoţite şi de unele tulburări ale mersului, precum şi de limitarea mişcărilor în articulaţia coxofemurală, pentru ca în timp aceste dureri să se accentueze iar mersul să devină şchiopătînd.

Limitarea mişcărilor de abducţie şi rotaţie internă a articulaţiei coxofemurale, cercetată cu atenţie prin mobilizarea activă sau pasivă a şoldului, are o deosebită valoare diagnostică în stadiile precoce ale bolii, cînd durerile articulare sînt şterse şi intermitente, iar mersul nu este încă stînjenit.

În evoluţia fazei active a bolii, durerile se accentuează cu fiecare efort şi dispar în repaus, interesînd întreaga regiune periarticulară sau reflectîndu-se la nivelul coapsei şi articulaţiei genunchiului, iar mersul şchiopătînd să aibe un caracter intermitent sau mai de durată, acestor manifestări asociindu-li-se adeseori în timp şi o atrofiere moderată a musculaturii coapsei.

Precizarea diagnosticului se conturează cu ajutorul examenelor radiologic şi scintigrafic, excluzîndu-se prin investigaţiile de laborator unele din afecţiunile reumatismale sau alte boli osteoarticulare impuse de diagnosticul diferenţial.

Examenele radiografice vor evidenţia, în raport cu stadiul de evoluţie al bolii, diferitele modificări survenite în structura şi poziţia epifizei femurale şi a articulaţiei coxofemurale. De obicei aceste modificări apar mult mai tîrziu faţă de leziunile patologice de natură ischemică.

Ele constau la început din fragmentarea şi dispariţia apoi a nucleului de osificare, însoţindu-se de hipertransparenţa capului femural cu îngroşarea şi scurtarea colului. Se evidenţiază astfel aspectul unor procese de necroză şi apariţia unei linii uşor încurbate, procese situate imediat sub nucleul de osificare în partea subcondrală însoţite şi de lărgirea spaţiului articular. În fazele ulterioare, pînă la reînceperea proceselor de remineralizare, imaginile încep să se şteargă, după care apoi, spaţiul articular să revină spre normal, capul femural să se recalcifieze, dar să-şi păstreze unele contururi particulare descrise în formă de beretă sau de tampon de vagon.

Examenele scintigrafice aduc informaţii preţioase asupra alterărilor petrecute privind afectarea circulaţiei şi nutriţiei femurului, evidenţiind caracterul ischemic şi necrozant al leziunilor respective cu mult înaintea apariţiei modificărilor patologice radiologice, precum şi asupra modificărilor favorabile din cursul stadiului de reconstrucţie a ţesutului osos din perioada de remineralizare

Scanned with OKEN Scanner

progresivă şi de durată a acestor leziuni. Acest examen va permite astfel conducerea corectă a tratamentului ortoped şi a reducerii timpului de imobilizare, cînd hiperfixarea de *technetium 99* este instalată.

Tratamentul acestei afecţiuni, condiţionat fiind de originea ei vasculară ischemică şi stadiului său evolutiv, se adresează numai unor măsuri protective de ordin ortopedic sau chirurgical.

Ca o primă măsură se recomandă în formele precoce repaosul absolut la pat timp de cîteva săptămîni, după care se poate aplica un aparat ortopedic de mers astfel construit încît să evite complet orice solicitare, dar mai ales compresia articulaţiei coxofemurale afectate, sprijinul pe membrul inferior respectiv fiind permis numai după ce au reapărut nucleele de osificare şi s-a produs remineralizarea epifizară.

În stadiile avansate se poate apela la efectuarea de foraje, osteotomii de recentrare în flexie sau varizare, astroplastii, sau la utilizarea unor proteze totale.

Osteocondroza scafoidului tarsian. Această necroză aseptică, localizată la nivelul scafoidului tarsian, este cunoscută şi sub denumirea de *boala Köhler*, întîlnindu-se cel mai ades la copilul preşcolar, cînd de obicei primele manifestări se fac cunoscute clinic prin tumefierea dureroasă a regiunii dorsale a piciorului respectiv, iar mersul să devină foarte dificil în timp.

Investigaţiile radiologice vor pune în evidenţă, comparativ cu celelalte oase tarsiene, modificările caracteristice ale formei şi structurii scafoidului afectat, constînd din întîrzierea apariţiei proceselor lui de osificare şi demineralizarea lui, pentru ca apoi să se subţieze şi să devină tasat şi mai dens, iar în formele evoluate, opac şi chiar fragmentat.

Tratamentul recomandat se adresează acelorași măsuri protective, apelîndu-se la repaosul la pat pentru cîteva săptămîni şi la evitarea mişcărilor ce solicită sprijinul pe membrul inferior respectiv.

La nevoie, în vederea realizării acestui scop, se poate recurge şi la imobilizarea ortopedică a piciorului, mersul putînd fi reluat după cîteva luni, cînd a avut loc vindecarea clinică a bolii.

Osteocondroza metatarsului II, III sau IV. Denumită şi *cea de a doua boală a lui Köhler*, această necroză aseptică interesează unul din capetele oaselor metatarse II, III sau IV, cel mai ades metatarsul II, afectînd cu predilecţie fetele în perioada lor de pubertate sau adolescenţă.

Simptomatologia acestui tip de localizare este de asemenea dominată de durerile caracteristice oricărei osteocondroze, însoţite şi de tumefacţia feţei anterioare a piciorului, stînjenind foarte mult în evoluţie mersul bolnavei, cînd procesele patologice se pot complica şi angaja apariţia unei artroze.

Examenul radiologic va evidenţia modificările caracteristice şi în etape ale capului metatarsului afectat şi ale articulaţiei metatarso-falangiene respective, uşor de diferenţiat de celelalte oase metatarse neinteresate în aceste procese patologice.

Atitudinea de urmat şi în această formă vizează măsuri protective asemănătoare, asociindu-li-se şi un tratament fizioterapic în şedinţe de scurtă durată, prin care se pot ameliora durerea şi procesele inflamatorii, pentru ca în formele fără răspuns să se recomande intervenţiile chirurgicale necesare suprimării totale sau subtotale a capului osului metatars afectat.

Osteocondroza apofizei tibiale. Cunoscută şi sub denumirea de *boala Osgood-Schlatter*, se întîlneşte cel mai frecvent în rîndul băieţilor, debutînd de obicei în perioada de şcolar, cu maximum de frecvenţă la pubertate.

Din punct de vedere clinic, procesele de necroză aseptică, interesînd apofiza tibială anterioară, pot fi recunoscute prin aceleaşi manifestări inflamatorii localizate la nivelul tibiei, acolo unde se inseră ligamentul rotulian, constînd din tumefacţia zonei respective şi durerea violentă a gambei la mobilizarea ei, vinovate de stînjenirea marcată a mersului.

Imaginile radiologice vor evidenţia, în raport cu stadiul de evoluţie al bolii, aceleaşi modificări patologice caracteristice procese-

Scanned with OKEN Scanner

lor de necroză aseptică ce interesează tuberozitatea tibială, nucleul de osificare apărînd fragmentat iar cartilagiile de creștere cu contururi neregulate și uneori tendonul infrapatelar îngroșat cu depuneri neregulate de calciu.

Tratamentul afecțiunii se adresează de asemenea unor măsuri protective și de repaus ale membrului inferior respectiv, apelîndu-se la același tratament fizioterapic sau la medicația analgezică în perioadele dureroase, boala evoluînd favorabil în lunile următoare.

Osteocondroza rotulei. Purtînd și denumirea de *boala Sindig-Larson*, procesele de necroză aseptică sînt localizate în această formă la nivelul rotulei.

Din punct de vedere clinic, afecțiunea se trădează prin aceleași procese și manifestări inflamatorii, în care în principal este interesată rotula. Primele manifestări apar cel mai frecvent la vîrsta școlară, constînd din tumefacția și durerile caracteristice situate la nivelul genunchiului pe fața sa anterioară și însoțite de stînjenirea mersului.

Radiologic pot fi surprinse aceleași imagini caracteristice de decalcifiere și distrucție progresivă a rotulei.

Tratamentul de urmat este același ca și în formele anterior descrise, rezumîndu-se la repaosul necesar suprimării solicitărilor rotulei în diferitele activități motorii ale membrului inferior.

Osteocondrozele vertebrale. Necrozele aseptice ale vertebrelor localizîndu-se de cele mai multe ori la nivelul coloanei dorsale, pot fi întîlnite sub mai multe forme clinice, din rîndul cărora făcînd parte *boala Scheuermann* și *boala Calvé*.

Boala Scheuermann, *cifoza juvenilă* sau *epifizita vertebrală*, este o osteocondroză vertebrală progresivă, care din punct de vedere patologic și clinic se face cunoscută prin apariția în perioada pubertară a unei cifoze dorsale evolutive dureroase, determinată se pare de ruperea plăcilor cartilaginoase ale discurilor intervertebrale, cînd se poate produce și hernierea nucleului pulpos.

Din această cauză coloana dorsală se deformează progresiv pînă la un moment dat, cifoza constituită însoțindu-se de dureri difuze care se accentuează la efort.

Perioada activă a bolii durează de obicei un an și se încheie fie prin păstrarea unei cifoze de formă rotundă, oprită în evoluție, fie chiar prin regresiunea ei, diagnosticul precizîndu-se cu ajutorul examenelor radiologice.

Imaginile radiologice vor evidenția astfel afectarea în primul rînd a epifizelor mai multor vertebre dorsale și a cartilagiilor discurilor intervertebrale adiacente.

Tratamentul afecțiunii se adresează, în faza sa activă și dureroasă, repaosului la pat, medicației analgezice, precum și folosirii, în formele cu cifoze accentuate sau pentru prevenirea lor, a patului gipsat și a corsetelor ortopedice, apelîndu-se apoi la gimnastica medicală și aportul curelor tonifiante al stațiunilor montane.

Boala Calvé, recunoscînd aceeași predilecție de afectare a vertebrelor din porțiunea inferioară a coloanei dorsale sau chiar a celor lombare, este caracterizată de limitarea proceselor patologice numai la una din vertebrele respective, fără interesarea discurilor intervertebrale.

Din punct de vedere clinic, debutul bolii se situează în perioada de preșcolar sau de școlar mic, manifestîndu-se prin dureri locale și instituirea unei rigidități a coloanei în această zonă, urmată apoi de deformarea ei sub forma unei cifoze sau scolioze.

Evoluția în timp a bolii este favorabilă, modificările patologice amendîndu-se în cea mai mare parte.

Tratamentul bolii urmează aceiași conduită, menajîndu-se mișcările din coloană și apelîndu-se la repaosul, analgezicele și gimnastica necesară redresării anomaliilor constituite.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile dobîndite ale sistemului osos

Bolile dobîndite ale sistemului osos sînt mai frecvente la copil decît la adult, îmbrăcînd totodată şi o mai mare diversitate de forme de manifestare, deşi cauzele care le pot determina sînt în general aceleaşi.

În această perioadă de vîrstă, participarea sistemului osos în cadrul proceselor metabolice ce au loc în cursul creşterii şi dezvoltării copilului este foarte activă, el fiind în acelaşi timp subordonat şi unor continue transformări structurale prin care de fapt se asigură şi se realizează creşterea şi dezvoltarea normală a copilului.

Condiţionată de aceste particularităţi morfofuncţionale, patologia dobîndită a sistemului osos poate fi determinată astfel cu mai multă uşurinţă la copil de către diferiţi factori implicaţi în apariţia, evoluţia şi diversitatea formelor sub care se poate manifesta, fapt pentru care şi bolile osoase sînt mult mai frecvente.

În acest cadru, bolile dobîndite ale sistemului osos pot surveni ca manifestări cu caracter generalizat sau localizat, în care afectarea lui să fie primitivă sau să apară în condiţiile unei patologii sistemice, după cum unele din ele se pot înscrie şi ca fenomene secundare altor afecţiuni.

La originea diferitelor boli ale sistemului osos pot fi recunoscute multe cauze, din rîndul cărora un loc important îl deţin traumatismul, infecţiile, carenţele nutriţionale, unele boli metabolice, de sînge, endocrine, precum şi tumorile benigne sau maligne cu localizare primitivă sau secundară osoasă.

Fiecare dintre aceşti factori, intervenind cu o anumită predominenţă în diferitele etape ale copilăriei, pot antrena cu o frecvenţă mai crescută sau chiar particulară, în raport cu diferitele perioade de vîrstă, unele din aceste afecţiuni.

Astfel, rahitismul carenţial se înscrie ca o afecţiune caracteristică sugarului, pe cînd formele vitaminorezistente, recunoscînd alte cauze, îşi anunţă debutul lor clinic în mod obişnuit după această perioadă.

Bolile osteoarticulare de natură tuberculoasă, caracteristice vîrstelor mai mari, se întîlnesc astăzi cu o frecvenţă foarte mult scăzută.

Şi osteomielita acută înregistrează astăzi o scădere semnificativă a incidenţei ei, chiar dacă ea mai poate fi întîlnită la toate vîrstele şi uneori la nou-născut.

Traumatismele scheletului, înregistrate pînă nu demult într-o incidenţă mult mai mică şi cu o anumită predominenţă în perioada preşcolară şi de şcolar mic, sînt în continuă creştere, întîlnindu-se la toate vîrstele, în corelare şi cu creşterea rapidă a urbanizării şi a accidentelor de circulaţie.

În concordanţă cu creşterea relativă a incidenţei bolilor maligne, în cadrul cărora poate fi interesat şi sistemul osos, se remarcă de asemenea o creştere relativă şi a frecvenţei acestui tip de patologie osoasă, interesînd cu predominenţă vîrstele mai mari.

Bolile de sînge cu evoluţie de durată, ca şi cele endocrine, îşi exercită nemijlocit, prin procesele lor patologice, o influenţă nefavorabilă asupra creşterii şi dezvoltării sistemului osos, precum şi asupra structurilor lui, manifestări mai uşor de recunoscut în timp, după o anumită perioadă de la debutul lor aparent.

Din rîndul afecţiunilor dobîndite ale sistemului osos, în afara manifestărilor osoase reversibile din perioada activă şi cele sechelare ale rahitismului carenţial, mai fac parte şi alte deformări osoase de creştere sau statice ale membrelor inferioare, precum şi cele consecutive unor leziuni dobîndite sau înnăscute ale sistemului nervos, care să necesite îngrijiri medicale şi eventuale corectări ortopedice, recunoaşterea lor impunîndu-se cît mai devreme posibil.

O parte dintre afecţiunile dobîndite ale scheletului vor fi prezentate în continuare, manifestările patologice osoase din cursul bolilor de sînge, ale celor metabolice sau endocrine, precum şi cele consecutive leziunilor sistemului nervos fiind descrise în capitolele de patologie a sistemelor şi aparatelor respective.

Scanned with OKEN Scanner

TRAUMATISMELE SCHELETULUI

Dintre bolile dobîndite ale sistemului osos, traumatismele lui ocupă locul cel mai important, recunoscîndu-le sub forma unor fracturi sau hematoame subperiostale şi a unor entorse sau luxaţii, cînd sînt interesate şi articulaţiile.

Aceste afecţiuni pot să apară pe fondul unui sistem osos integru, caracterul şi sediul lor fiind condiţionate de natura şi intensitatea traumatismului ce le-a provocat, după cum ele mai pot surveni cu o frecvenţă mult crescută şi cu o mai mare uşurinţă după traumatisme minime, sau spontan, atunci cînd sistemul osos este subordonat unei patologii înnăscute sau dobîndite, capabilă să determine o scădere semnificativă a rezistenţei lui mecanice, aşa cum se poate întîmpla în cursul unor distrofii osoase, al rahitismului, al unor tumori benigne sau maligne, al osteomielitei etc.

Sistemul osos, în perioada copilăriei, cu cît vîrsta copilului este mai mică, este dominat de procesele sale de creştere şi dezvoltare.

Datorită conţinutului oaselor lui, mai sărac în substanţe minerale şi mai bogat în proteine, precum şi a laxităţii unora dintre ligamentele articulare, el se caracterizează printr-o mare elasticitate ce-i conferă o rezistenţă indirectă mult crescută faţă de acţiunea mecanică a diferitelor injurii, pentru ca odată constituite aceste traumatisme să se subordoneze mult mai repede proceselor lor de vindecare.

Cu toate acestea, traumatismele sistemului osos, manifestate cel mai ades sub forma unor fracturi ce pot interesa diferite oase, se întîlnesc relativ frecvent în cursul copilăriei, datorită expansivităţii, zburdălniciei, exuberanţei şi neatenţiei copilului, a activităţilor lui necontrolate şi în continuă mişcare, a dorinţei de a escalada şi sări din pomi, garduri sau ziduri, de a-şi transfera locul de joacă în stradă, subordonîndu-se în plus şi riscurilor accidentelor de circulaţie, precum şi de a practica diferite sporturi specifice anotimpurilor.

Din acest punct de vedere şi în raport cu vîrsta copilului, traumatismele întîlnite sînt mai frecvente vara decît iarna, interesînd cu o mai mare predominenţă, în ordine copilul mic, preşcolarul şi şcolarul mic.

În mod particular nou-născutul este subordonat traumatismelor din cursul naşterii, iar sugarul unor accidente consecutive căderii lui din pat şi ţarc, din cursul încercările de mers, căţărat sau coborît.

Nu rareori, indiferent de vîrsta lui, aceste traumatisme pot fi consecinţa şi a maltratărilor suferite de către copil din partea altora de aceeaşi vîrstă sau mai mari, a persoanelor adulte şi chiar a aparţinătorilor lui.

Fracturile, aşa cum s-a arătat, se înregistrează cu cea mai mare frecvenţă în rîndul traumatismelor sistemului osos. Ele recunosc ca modalităţi obişnuite de producere acţiunile mecanice de compresiune, torsiune, smulgere sau flexie a factorilor lor determinanţi, fie în mod direct pentru ca să survină la locul unde îşi exercită acţiunea lor, fie indirect interesînd oasele de la distanţă.

De cele mai multe ori aceste fracturi sînt închise şi incomplete, în „lemn verde" sau subperiostale, cu sediul cel mai ades situat la nivelul metafizelor. Tot odată ele se mai pot produce şi prin decolarea epifizelor, cu deosebire în perioada de vîrstă şcolară, datorită prezenţei încă a cartilagiilor de creştere şi a frecvenţei particulare a diferiţilor factori traumatici ce pot acţiona la această vîrstă.

În raport cu vîrsta copilului se particularizează şi incidenţa diferitelor oase interesate.

Astfel, în perioada neo-natală şi de sugar cele mai ades afectate sînt oasele capului, clavicula, humerusul sau femurul şi extrem de rareori cele ale gambei, prezenţa unor fracturi la acest nivel fiind considerată de unii autori ca un semn important al unor leziuni patologice osoase preexistente.

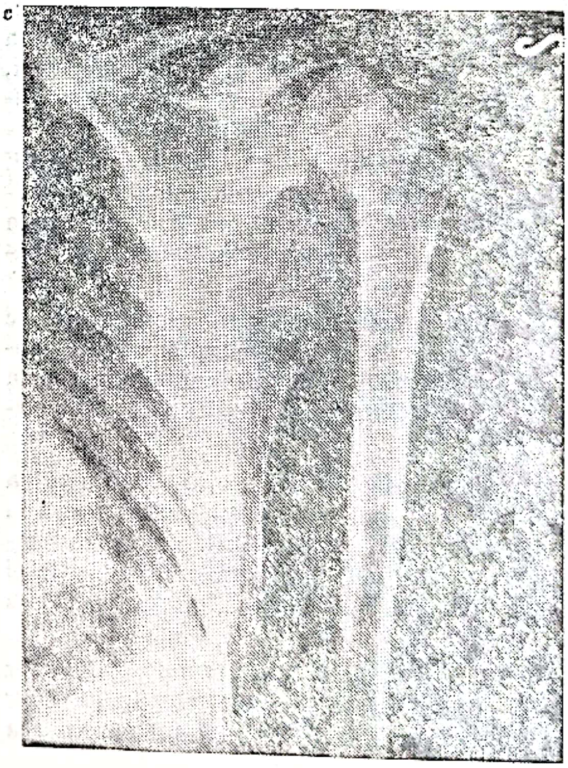
La celelalte vîrste oasele interesate sînt mai numeroase, sediul lor şi modalităţile patologice de manifestare depinzînd de mecanismele, caracterul şi locul de producere al traumatismului, în cadrul accidentelor severe putîndu-se întîlni şi fracturi multiple, complete şi cu deplasare sau deschise, însoţite sau nu de leziuni importante şi ale ţesuturilor moi sau ale organelor din vecinătate.

Manifestările clinice ale fracturilor la copil sînt condiţionate în mod direct de carac-

Scanned with OKEN Scanner

a

b



c

Fig. 19 (a ; b ; c). **Imagini ale unor diferite fracturi :** *(a) fractură completă* cu deplasarea ambelor oase ale antebraţului în 1/3 distală ; *(b) fractură oblică* a femurului în 1/3 medie cu încălecarea fragmentelor ; *(c) fractura colului humeral.*

terul particular al leziunilor lor patologice, adeseori formele incomplete fiind lipsite de durere, care să apară numai în cursul unor activităţi mecanice sau al manevrelor de exploatare, după cum în aceste tipuri de fracturi poate lipsi şi impotenţa funcţională a membrelor sau segmentelor de membre interesate.

Multe dintre aceste fracturi pot scăpa neobservate sau să fie identificate odată cu formarea calusului.

În fracturile complete simptomatologia întîlnită la copil este de asemenea mai ştearsă decît la adult cu cît vîrsta lui este mai mică. Echimozele, flictenele, edemul şi crepitaţia pot frecvent lipsi, iar durerea să nu fie atît de violentă, adeseori lipsind sau fiind mai diminuate şi manifestările generale şi de alterare a stării copilului, apărute imediat după traumatism, cu excepţia bine-înţeles a accidentelor grave cînd starea de şoc poate fi întîlnită şi la sugar sub forma

Scanned with OKEN Scanner

sindromului de paloare cu hipertermie sau a unui sindrom grav de deshidratare.

Examenele radiologice sînt de o deosebită valoare pentru precizarea sediului şi a formei anatomo-patologice, a variatelor fracturi, aducînd preţioase informaţii şi pentru atitudinea terapeutică de urmat şi de supraveghere a evoluţiei lor.

Tratamentul fracturilor implică, după depăşirea primelor măsuri de asigurare a unei asistenţe de urgenţă, îngrijiri corespunzătoare medicale şi de specialitate ortopedică.

Traumatismele articulare la copil sînt întîlnite mult mai rar. Ele recunosc o multitudine de factori ce le pot determina, însoţindu-se adeseori şi de unele traumatisme ale oaselor şi muşchilor din vecinătate.

Traumatismele articulare pot surveni sub forma unor entorse sau luxaţii, interesînd mai ales articulaţiile mari.

Entorsele, constituindu-se ca leziuni predominente ale aparatului capsulo-ligamentar, sînt de cele mai multe ori consecinţa unor mişcări brusce, brutale şi exagerate, exercitate asupra unor articulaţii, care pot angaja o modificare de scurtă durată a raporturilor lor anatomice, formele grave putîndu-se însoţi şi de smulgerea sau dislocarea unor fragmente osoase şi a părţilor moi, sau de ruperea chiar a unor vase, manifestîndu-se sub formă unor hematoame.

Cel mai ades entorsele se întîlnesc la copiii de vîrstă şcolară, simptomatologia lor trădîndu-se prin durerea locală, tumefierea discretă şi impotenţa funcţională a articulaţiei interesate.

Pentru precizarea diagnosticului lor se poate recurge la serviciile explorărilor radiologice, tratamentul lor depinzînd de forma şi gravitatea interesării ţesuturilor din vecinătate.

Luxaţiile, afectînd de durată integritatea anatomică a unor articulaţii, pot să apară la copil nu numai în condiţiile unor traumatisme, la originea lor intrînd în discuţie şi unele procese patologice inflamatorii sau tumorale.

Şi unele anomalii congenitale osteoarticulare se pot înscrie drept cauză determinantă a unor luxaţii, din rîndul cărora cea mai frecvent întîlnită înregistrîndu-se luxaţia congenitală de şold.

Luxaţiile de origine traumatică pot fi întîlnite la nivelul oricărei articulaţii, dar cel mai ades interesate la copil sînt articulaţiile cotului, degetelor şi şoldurilor, rareori fiind raportată afectarea articulaţiei umărului.

Manifestările clinice cel mai constant întîlnite sînt durerea şi impotenţa funcţională a membrului sau segmentelor de membru afectate, apărute imediat după producerea accidentului şi urmate apoi de unele deformări, atitudini şi poziţii vicioase ale articulaţiilor respective, cărora li se pot asocia şi alte semne caracteristice traumatismului.

Precizarea diagnosticului se realizează cu ajutorul examenelor radiologice, conduita terapeutică de urmat impunînd reducerea lor imediată de către specialistul ortoped.

OSTEOMIELITA ACUTĂ

Dintre afecţiunile de natură infecţioasă ale oaselor, deşi incidenţa ei actuală este mult scăzută, cea mai frecvent întîlnită este osteomielita.

Determinată în cele mai multe din cazuri de către stafilococul aureu, cu cale de propagare hematogenă, osteomielita este considerată ca o boală specifică copilăriei, putîndu-se întîlni la toate vîrstele copilului chiar şi în perioada de nou-născut, dar cel mai ades la vîrsta de şcolar şi cu o anumită predominenţă la băieţi.

În afara stafilococului aureu, uneori mai pot fi incriminaţi stafilococul alb sau citreus, precum şi, în foarte rare cazuri şi cu deosebire la sugar, streptococul.

Se citează, după diferite statistici, ca cel mai frecvent interesate femurul şi tibia, mai rareori oasele coxale şi în mod excepţional celelalte oase.

Poarta de intrare a germenilor cauzatori este reprezentată cel mai frecvent de către tegumente, fără a fi exclusă cavitatea bucofaringiană sau alte locuri de plecare ale infecţiei, recunoscută adeseori din antecedentele imediate ale copiilor bolnavi, diseminarea germenilor la nivelul ţesutului osos realizîndu-se pe cale hematogenă.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea de elecție a proceselor infecțioase osoase se produce la nivelul regiunii lor diafizo-epifizare, lîngă foramenul nutritiv, germenii pătrunzînd aici prin intermediul arterei nutritive și a venelor subperiostale.

Ca orice proces inflamator de natură infecțioasă, leziunile petrecute la aceste nivele urmează din punct de vedere anatomo-patologic trei stadii evolutive.

Într-un prim stadiu, aceste leziuni sînt dominate de procesele inflamatorii caracterizate de congestia și edemul zonei osoase afectate, urmate apoi de stadiul supurativ, reprezentat de colecția de puroi localizată la început în mijlocul osului și apoi difuzată subperiostal, de unde poate să dreneze, perforînd periostul, în țesuturile din vecinătate și chiar la tegumente.

Odată cu dezvoltarea proceselor supurative are loc și instalarea leziunilor de necroză intraosoasă a țesutului conjunctiv, care la nivelul periostului antrenează o intensificare marcată a proceselor de osteogeneză. În acest stadiu, țesuturile osoase necrozate și mortificate, de dimensiuni variabile, sînt izolate sub forma unor sechestre, separate de către țesuturile osoase nou formate, aspecte foarte evidente în formele de osteomielită cu tendință la cronicizare.

Procesele supurative nu în toate cazurile se limitează numai la zona diafizo-epifizară afectată, la sugar ele au un caracter în general mai difuz, îmbrăcînd și o formă mult mai gravă, după cum ele pot să se extindă și la nivelul extremității superioare a osului și să invadeze chiar articulația, putînd astfel determina lezarea cartilagiului de creștere, dezlipirea epifizei, angajarea unor fracturi sau luxarea articulației, precum și o artrită supurată.

În perioada de refacere a osului, impregnarea lui cu substanțe minerale este mai intensă, devenind mai dur, iar canalul medular mai subțiat, pentru ca depășindu-se această etapă de scleroză, în timp să se refacă întreaga structură osoasă.

Formele cu evoluție cronică sînt dominate pe de o parte de leziunile de necroză, sechestrate de țesutul nou format, iar pe de altă parte de fistulele care se pot deschide periodic sau permanent la tegumente.

Sechestrele osoase, odată formate, sînt de dimensiuni variabile și au marginile neregulate, putînd interesa zone foarte întinse de țesut osos. Ele pot pătrunde și în canalul medular sau cel mai ades în traiectele fistuloase prin care sînt eliminate.

Manifestările clinice ale osteomielitei diferă la copil în raport cu vîrsta lui, fiind mult mai sărace la sugar.

Apărînd ca o boală infecțioasă cu diseminare hematogenă, primele manifestări pot fi recunoscute ca proprii stării septicemice ce precede localizarea osoasă.

Dacă la sugar debutul ei este mai puțin zgomotos, la celelalte vîrste acesta se anunță în plină stare de sănătate, cu febră foarte mare depășind 39°C și alterarea stării de sănătate, după care imediat tabloul clinic se întregește cu semnele caracteristice ale unei stări septicemice foarte severe, pentru ca manifestările locale să apară numai în zilele următoare.

Manifestările locale la început mai discrete, sînt dominate de durerea vie și progresivă prezentă atît în repaus dar mai ales în condiții de mobilizare, situîndu-se de obicei la nivelul regiunii metafizare a osului afectat și reflectată uneori în articulația supraiacentă.

Consecutiv ei se remarcă și o impotență funcțională a membrului respectiv, acesta păstrîndu-și o poziție antalgică fără să afecteze totuși mobilitatea articulației din vecinătate.

În zilele următoare, în perioada de stare a bolii, manifestările locale cu caracter inflamator devin din ce în ce mai evidente la examenul fizic, prin semnele caracteristice inflamației, de *calor*, *tumor*, *dolor*, *rubor*, prezente în zona afectată, unde mai poate fi simțit la palparea în profunzime și flegmonul subperiostal constituit, odată cu hipertrofia marcată și a ganglionilor limfatici regionali.

În această fază durerea este foarte vie, datorită tensiunii marcate a colecției purulente subperiostale care din acest moment se poate deschide și spontan în țesuturile moi din vecinătate și apoi la tegumente, recunoașterea acestei evoluții fiind semnalată de atenuarea semnificativă a durerii și de ameliorarea rapidă a stării generale a copilului.

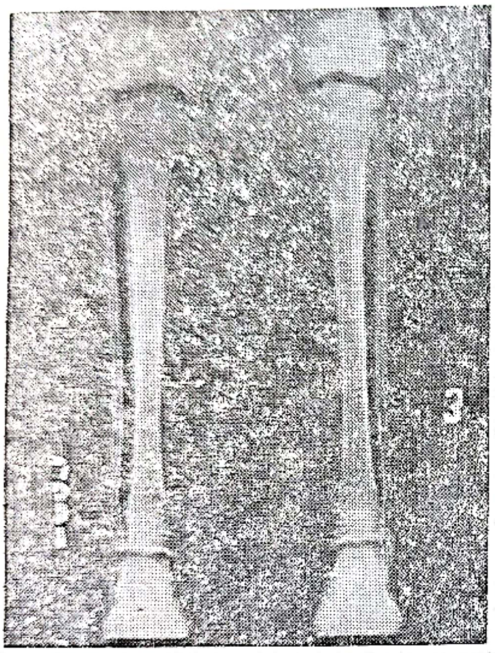
Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile de laborator vor pune în evidenţă, prin intermediul hemogramei, V.S.H. şi a hemoculturilor, elementele caracteristice ale unei stări infecţioase grave şi a stafilococului în cauză, care poate fi identificat şi din puroiul recoltat odată cu efectuarea punctiei exploratoare.

Examenele radiologice pot să aducă de asemenea o contribuţie însemnată pentru precizarea diagnosticului, dar nu mai devreme de două săptămîni de la debutul aparent al bolii.

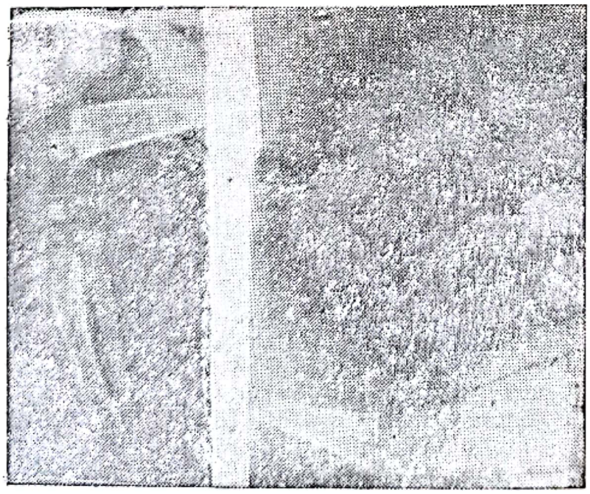
Abia după această etapă devin mai evidente reacţiile periostale, redate de dublul lor contur, leziunile de necroză şi procesele de neoformare a ţesutului osos, iar la sugar în plus şi lărgirea spaţiului articular.

Distrucţia osoasă cu delimitarea sechestrelor şi apariţia apoi a imaginilor de scleroză osoasă importantă, constînd din îngroşarea compactei osoase şi ştergerea canalului medular, ca şi unele colecţii purulente închistate sînt imaginile obişnuit întîlnite în formele evoluate şi cu tendinţă spre cronicizare, sau chiar în cele cronice.



a

c



b

Fig. 20 (a ; b ; c). **Osteomielită acută.** Pot fi remarcate diferitele imagini radiologice întîlnite în cursul evoluţiei acestei boli: *(a) rarefierea structurii osoase* de la nivelul diafizo-metafizar al tibiei, *alături de procesele accentuate de periostită ; (b) distrucţia osoasă intensă cu leziuni, de necroză şi procese de neoformare* a ţesutului osos, situate la nivelul extremităţii proximale a tibiei şi peroneului, *spaţiul articular fiind lărgit ; (c) distrucţia osoasă marcată cu delimitarea de sechestre şi prezenţa imaginilor de fractură şi de scleroză osoasă*, constînd din îngroşarea compactei şi ştergerea canalului medular situate la nivelul humerusului.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția și complicațiile osteomielitei trebuiesc bine cunoscute datorită caracterului lor de mare gravitate ce poate să apară încă de la debutul bolii, prin însăși severitatea stării septicemice determinată de virulența și toxicitatea unor germeni greu de stăpînit.

Astfel, riscul pierderii copilului și mai ales a sugarului se poate înscrie chiar din primele zile, dacă starea septicemică nu este energic combătută sau tratamentul antiinfecțios este amînat, după cum diseminările septicemice articulare din vecinătate sau la distanță, sau localizările altor focare septicemice la diferite alte nivele pot surveni de asemenea din această etapă, înscriindu-se ca cele mai temute complicații.

Sînt de asemenea de temut luxația patologică a acestor articulații, dislocările epifizare, fracturile spontane sau după traumatisme minime, distrucția cartilagiului de creștere, urmată de scurtarea și deformarea membrului respectiv și apoi artritele supurate cronice, anchilozele vicioase și fistulizările cu caracter trenant, caracteristice formelor cronicizate, cărora li se poate alătura în timp amiloidoza.

Osteomielita poate evolua, depășind prima etapă cu caracter acut de cîteva săptămîni, și *spre o fază trenantă sau de cronicizare,* cu durată de cîteva luni, vindecîndu-se cu unele sechele posibile, mai intense sau mai puțin manifeste, pentru ca unele cazuri să îmbrace *o formă cronică latentă, cu evoluție episodică,* activată de sechestrele osoase nou formate.

Prognosticul osteomielitei s-a îmbunătățit simțitor în ultimul timp, datorită posibilităților terapeutice actuale.

Tratamentul osteomielitei se adresează unor măsuri complexe medico-chirurgicale etapizate, îmbrăcînd un caracter de mare urgență.

Dintr-un început este necesară includerea cît mai devreme a medicației antiinfecțioase, apelîndu-se la asocierea unor antibiotice cu acțiune bactericidă antistafilococică, administrate în doze satisfăcătoare și de durată, concomitent cu imobilizarea în aparat gipsat a membrului afectat.

Într-o etapă imediat următoare, cînd s-au constituit colecția purulentă subperiostală și sechestrele osoase, se va recurge la îndepărtarea lor chirurgicală, imobilizarea și tratamentul antibiotic, menținîndu-se pînă la vindecarea bolnavului.

UNELE DISTROFII ȘI TUMORI OSOASE

Din rîndul acestor afecțiuni fac parte un număr foarte variat de boli osoase cu caracter benign sau malign a căror etiopatogenie nu întotdeauna este cunoscută sau pe deplin lămurită.

Distrofiile osoase dobîndite recunosc în general drept cauze unele tulburări ale metabolismului țesutului osos, afectînd fie întregul țesut, fie numai unele oase și să apară astfel ca manifestări localizate.

Formele generalizate, apărînd ca manifestări secundare unor carențe nutriționale și tulburări sau boli metabolice, sau în cursul unor afecțiuni cu caracter sistemic, dobîndite sau înnăscute, pot fi întîlnite mai frecvent în cursul rahitismului carențial sau al altor boli carențiale, al unor boli endocrine și metabolice și mai ales al unor tubulopatii sau glomerulopatii cronice, al unor afecțiuni imunologice și hematologice cum sînt leucemiile sau anemiile hemolitice congenitale etc., descrise de fapt în capitolele destinate acestor boli.

Din rîndul acestor afecțiuni generalizate, cu etiologie necunoscută însă, face parte și **hiperostoza corticală a sugarului** sau *sindromul Caffey-Smyth-Roske,* afecțiune foarte rar întîlnită, în cadrul căreia tabloul clinic se anunță din primele luni de viață printr-un debut brusc cu febră, anorexie, stare de agitație, paloare, edeme dure și nedureroase ale feței, toracelui și extremităților și afectarea tuturor oaselor sau numai a maxilarului inferior, constînd din îngroșarea corticalei lor externe, ușor de evidențiat prin examenul radiologic.

Evoluția acestei boli este favorabilă, vindecînud-se în cîteva săptămîni sau luni, chiar dacă modificările patologice osoase au un caracter migrator, de a trece de la un os la altul și să dureze astfel și cîțiva ani, aceste forme severe beneficiind de aportul favorabil al corticoterapiei.

Distrofiile osoase localizate se întîlnesc cu o frecvență mai mică, unele dintre ele fiind

Scanned with OKEN Scanner

chiar foarte rareori întîlnite, deşi pot fi surprinse într-un număr foarte variat de forme clinice.

Etiopatogenia multora dintre ele a rămas încă nelămurită, iar în evoluţia unora dintre aceste afecţiuni se poate înregistra pe lîngă caracterul lor de cronicizare şi tendinţa spre malignizare.

Din rîndul acestor forme localizate, cele mai ades întîlnite sînt chistul osos solitar, tumora cu mieloplaxe şi osteomul osteoid.

Tumorile osoase la copil nu sînt de neglijat. Apărînd ca forme primitive, benigne sau maligne, ele pot fi întîlnite cu o frecvenţă relativă şi în perioadele copilăriei, formele maligne cu localizare osoasă putînd să apară şi ca manifestări secundare în cadrul unor diseminări neoplazice.

Tumorile benigne, recunoscînd ca punct de plecare proliferările osteocitelor, ale celulelor cartilaginoase, ale ţesutului vascular, sau ale altor celule constituiente ale ţesutului osos, pot fi recunoscute din punct de vedere anatomoclinic sub forma: *unor osteoame*, localizate mai ales la nivelul oaselor feţei şi craniului; a *unor condroame solitare sau multiple*, cu localizare, cele solitare mai ales la nivelul oaselor lungi sub forma unor condroame de dimensiuni mai mari, uşor de surprins la palpare, iar cele multiple la nivelul oaselor mîinilor şi picioarelor, de dimensiuni mai mici; a *unor fibrome; lipome; mixome;* sau al unor *hemangioame*, cu sedii la diferite nivele osoase şi de cele mai multe ori localizate.

Tumorile maligne, mult mai rare la copil, interesînd de obicei vîrstele lui mai mari, pot avea un caracter primitiv cu punct de plecare de la nivelul celulelor ţesutului conjunctiv osteoformator, ale ţesutului cartilaginos sau ale ţesutului reticulo-endotelial, întîlnindu-se sub forma unor *osteo, condro* sau *reticulosarcoame*.

Unele dintre ele se mai pot dezvolta şi prin malignizarea unor tumori benigne osoase sau prin diseminarea unor celule maligne medulare.

În continuarea acestui capitol vor fi prezentate cele mai importante distrofii localizate şi tumori osoase.

Chistul osos solitar. Întîlnită într-o frecvenţă relativă, această anomalie osoasă este caracterizată din punct de vedere anatomopatologic de prezenţa unei formaţiuni chistice situată intraosos, de obicei în zona metafizară şi apoi diafizară a unuia sau mai multor oase lungi, de mărimi variabile şi în continuă creştere, al cărei conţinut este format dintr-un lichid serohemoragic sau serocitrin, fiind mărginită de o membrană foarte fină, aderentă faţă de ţesutul osos adiacent.

Ţesutul osos ce înconjoară acest chist, împreună cu corticala sa, este foarte mult subţiat, fiind subordonat riscurilor unor fracturi spontane sau după traumatisme minime, modalităţi prin care cel mai ades boala se face cunoscută clinic.

Etiopatogenia acestei afecţiuni este încă nelămurită, atribuindu-li-se un rol important hemoragiilor intraosoase post-traumatice.

Formarea şi dezvoltarea chistului s-ar datora astfel unor leziuni vasculare capabile să-i determine formarea şi progresia lui, provocînd totodată şi unele leziuni de necroză asupra ţesutului osos care se apără, delimitîndu-i extinderea lui prin intermediul membranei prin care se desparte.

Vîrsta de predilecţie, cînd boala este cel mai frecvent întîlnită, se înscrie între 7—14 ani, iar oasele cel mai ades afectate sînt în ordine femurul, humerusul, tibia şi peroneul.

Manifestările clinice ale chistului osos solitar sînt foarte şterse. Rareori ele pot fi exprimate prin unele dureri vagi situate la nivelul metafizo-diafizar al oaselor afectate, sau prin palparea unei formaţiuni dureroase, prezentă la acest nivel.

De cele mai multe ori chistul osos solitar este descoperit radiologic cu ocazia unor fracturi spontane sau apărute după traumatisme minime.

Examenul radiologic, din acest punct de vedere, este revelator, evidenţiind în mod semnificativ sediul, forma şi elementele caracteristice ale formaţiunii chistice, precum şi cele ale leziunilor osoase.

Astfel, chistul apărînd ca o imagine hipertransparentă intraosoasă de mărimea unei prune pînă la a unui ou de găină, este loca-

Scanned with OKEN Scanner

lizat la început în zona metafizară cu tendința de a migra spre regiunea diafizară a osului afectat, fiind mărginit de un perete osos foarte subțire, cu o corticală de asemenea foarte mult subțiată, fără să se însoțească de unele reacții periostale sau din partea țesutului osteocondral.

La aceste nivele adeseori pot fi surprinse fracturile prin care de fapt se face cunoscut, așa cum s-a amintit, în cele mai multe din cazuri chistul solitar osos.

Tratamentul acestei afecțiuni, recomandat de cei mai mulți autori este chirurgical și ortopedic, recurgîndu-se la chiuretarea cavității chistice și plombajul acesteia cu grefon osos spongios și apoi la imobilizarea în aparat gipsat a membrului sau segmentului de membru respectiv.

Autori ca Marchetti și Bartolozi recomandă introducerea și de derivați cortizonici cu ajutorul a două trocare în cavitatea chistică respectivă, renunțîndu-se la intervenția sîngerîndă.

Tumora cu mieloplaxe. Cunoscută sub diferite denumiri, de *tumoră brună, cu celule gigante* sau de *osteoblastoclastom*, tumora cu mieloplaxe este de fapt o distrofie fibroasă osoasă, localizată la nivelul epifizei unor oase lungi, din rîndul cărora cele mai frecvent afectate se înscriu femurul, tibia și radiusul.

Apărînd sub forma unor chisturi cu un conținut important în țesut conjunctiv și bogat în depuneri de pigmenți hemici, tumora cu mieloplaxe sau cu celule gigante, din punct de vedere histopatologic se distinge prin prezența în structura sa și în număr mare a unor celule mari sincițiale, denumite mieloplaxe, cuprinse într-o rețea de celule conjunctive de dimensiuni mai mici.

Aceste formațiuni chistice, dezvoltîndu-se lent dar progresiv, pot fi de mărimi variabile, citîndu-se unele tumori ajunse pînă la mărimea unui cap de făt.

Întîlnită foarte rar în cursul copilăriei, tumora cu mieloplaxe se înregistrează cu cele mai frecvente cazuri printre adolescenți și tineri, atribuindu-li-se, printre factorii incriminați, un rol cel puțin declanșator, hemoragiilor intraosoase posttraumatice.

Din punct de vedere clinic, debutul bolii este lent și insidios, foarte greu de a fi sesizat

Fig. 21. **Chist osos solitar.** În regiunea metafizară proximală a humerusului se evidențiază o imagine hipertransparentă bine delimitată de un perete osos și o corticală mult subțiată și complicată cu o fractură, în absența unor reacții periostale sau din partea țesutului osteo-condral.

De cele mai multe ori manifestările prin care tumora cu mieloplaxe se face cunoscută sînt evidențiate de semnele fracturilor spontane sau după traumatisme minime cu care se complică și mult mai rar de către simptomele proprii caracteristice perioadei ei de stare, cînd formațiunile chistice dezvoltîndu-se progresiv permit tumorei să devină manifestă prin tumefierea regiunii epifizare a osului afectat, în care sînt cuprinse și țesuturile din vecinătate.

În acest stadiu de evoluție copilul este febril și neliniștit, formațiunea tumorală fiind vizibilă și fluctuentă, iar tegumentele supraiacente calde, hiperemiate și însoțite de o circulație colaterală, fără a fi interesați însă ganglionii limfatici regionali.

Acest puseu cu caracter inflamator, denumit și pseudoflegmonos, este urmat de o creștere marcată a tumorii, după care se instalează o perioadă de liniște, care va

putea fi continuată de noi episoade pseudoflegmonoase, sau să se rezolve vindecîndu-se uneori spontan şi în timp, pentru ca în unele cazuri tumora cu mieloplaxe să îmbrace şi o evoluţie nefavorabilă, malignizîndu-se.

Examenele radiologice şi scintigrafice se constituie ca elemente de bază pentru precizarea diagnosticului, punînd în evidenţă modificările caracteristice leziunilor distrofice situate la nivelul spongioasei şi corticalei epifizei oaselor afectate.

La început, imaginile radiologice se pot asemăna cu cele întîlnite în chistul osos solitar, pentru ca în evoluţie formaţiunea chistică lacunară să se dezvolte, devenind din ce în ce mai mare şi să se separe în interiorul ei prin apariţia unor septuri, imprimîndu-i astfel aspectul asemănător unor bule de săpun cuprinse într-o corticală foarte mult subţiată, care uneori se poate însoţi şi de prezenţa unor linii de fractură sau de falsă fractură.

Apariţia imaginilor de falsă fractură este apreciată ca un semn de malignizare a tumorii cu mieloplaxe, prin degenerarea stromei sale conjunctivale.

Tratamentul tumorei cu mieloplaxe este medical sau/şi chirurgical, adresîndu-se fie roentgenterapiei sau chiuretării ei complete şi implantării apoi în plagă a unui grefon, fie asocierii lor, evitîndu-se intervenţia chirurgicală în stadiul ei evolutiv inflamator.

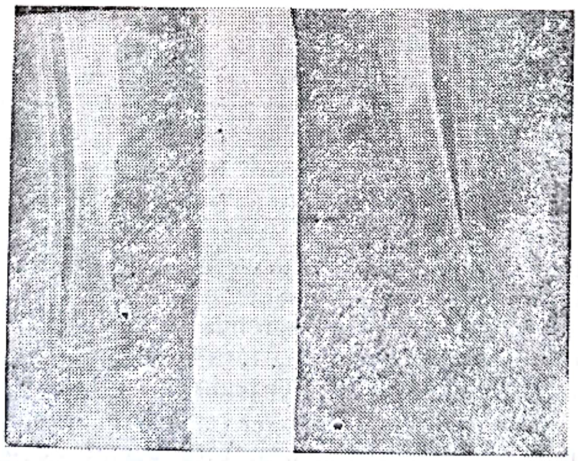


Fig. 22. **Osteom osteoid.** În 1/3 medie a tibiei se face remarcată prezenţa unei imagini hipertransparente de formă ovoidală, înconjurată de un ţesut osos scleros.

Formele malignizate implică necesitatea îndepărtării chirurgicale a segmentului osos afectat sau chiar amputaţia, supravieţuirea bolnavului fiind de durată.

Osteomul osteoid. Înscriindu-se ca o anomalie osoasă localizată a oaselor lungi, cu precădere la nivelele tibiei şi femurului, osteomul osteoid se caracterizează din punct de vedere patologic prin prezenţa în grosimea corticalei lor a unei zone lacunare de osteoliză, de formă ovoidală şi cu un diametru în lungime de 1 cm, bogată în ţesut osteoid şi denumită nidus, care este înconjurată de un ţesut de scleroză osoasă, uneori foarte mult dezvoltat încît în unele cazuri să poată acoperi pe clişeele radiologice nidusul, devenit astfel dificil de a fi vizualizat.

Fără a fi cunoscută încă etiopatogenia sa, această afecţiune este rar întîlnită în cursul copilăriei, afectînd cu predilecţie vîrstele tinere.

Din punct de vedere clinic, manifestările cele mai constant întîlnite sînt legate de durerea locală violentă, cu caracter paroxistic şi predominent nocturnă, iradiind în ţesuturile moi şi în întregul segment de membru, ameliorată adeseori de aspirină.

Aceste dureri sînt asemănătoare cu cele întîlnite în cursul osteoblastomului, o formă de osteom osteoid gigant al cărui nidus depăşeşte în diametru 1 cm.

În afara lor, foarte rareori, mai pot fi întîlnite şi alte manifestări, care nu vor afecta însă starea generală a copilului.

Precizarea diagnosticului se realizează cu ajutorul examenelor radiologice, prin intermediul cărora este pusă în evidenţă imaginea ovalară de osteoliză a nidusului ce nu depăşeşte în diametrul său 1 cm, înconjurat în mod evident de un ţesut osos scleros.

În formele în care nidusul este estompat de acest ţesut scleros, imaginea lui lacunară poate fi recunoscută mult mai bine prin examenul tomografic.

Tratamentul afecţiunii este chirurgical, constînd din excizia după trepanare a osteomului. Sînt citate şi unele cazuri vindecate spontan, care au suportat cu greu însă durerile paroxistice caracteristice.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția bolii este întotdeauna favorabilă, excelentă după intervenția chirurgicală. Nu a fost semnalat nici un caz care să se malignizeze.

Condromul. Dezvoltîndu-se ca o tumoră primitivă din celulele țesutului cartilaginos, condromul poate fi întîlnit fie sub o formă solitară cu localizare obișnuită la nivelul unuia dintre oasele lungi cum sînt humerusul, femurul sau tibia, fie sub o formă cu localizări multiple interesînd oasele carpului și metacarpului, sau ale tarsului și metatarsului, precum și falangele respective.

Făcînd parte din rîndul tumorilor primitive cu evoluție benignă, în foarte rare cazuri el poate totuși să degenereze, malignizîndu-se.

Acest tip de tumoră este rar întîlnit la copil, evoluția ei fiind de durată.

Condromul solitar, afectînd oasele lungi amintite, poate fi întîlnit sub forma unui *encondrom*, tumora dezvoltîndu-se tăcut în interiorul osului, pentru a fi descoperită cel mai ades cu ocazia unor fracturi patologice cu care se complică relativ frecvent, sau a unui *eccondrom*, a cărui dezvoltare petrecută la suprafața osului îi permite o mai rapidă recunoaștere prin modificările de formă produse asupra osului afectat și compresiunile exercitate asupra țesuturilor din vecinătate.

Simptomatologia sa este astfel foarte ștearsă, tumora dezvoltîndu-se lent și fără manifestări aparente pentru o perioadă lungă de timp, pînă cînd datorită măririi volumului său și a compresiunilor pe care le poate exercita sau a fracturilor cu care se complică o fac cunoscută clinic.

Examenele radiologice vor pune în evidență o imagine ovalară sau policiclică situată în interiorul osului, la nivelul țesutului cartilaginos, centrată uneori de unele calcificări și fără să prezinte reacții de vecinătate, corticala osului fiind subțiată.

Condromul multiplu se dezvoltă lent, sub forma unor tumori mult mai mici, localizate la nivelul oaselor mîinii sau picioarelor, putînd fi recunoscute clinic prin modificările pe care le imprimă formei palmelor, plantelor și degetelor datorită proieminențelor osoase prin care se evidențiază în timp, exercitînd totodată și o reducere semnificativă a capacității motorii a segmentelor respective.

Examenele radiologice vor pune în evidență prezența acestor tumori sub forma unor imagini lacunare intraosoase, de dimensiuni foarte mici, centrate uneori de unele puncte de calcificare.

Tratamentul condromului este chirurgical, forma solitară obligînd chiuretarea tumorii și plombarea apoi a cavității cu grefon de os spongios, iar în caz de recidivă, rezecția întregului segment osos, pe cînd forma multiplă implică excizia numai a tumorilor mai mari, această formă foarte rareori degenerînd spre malignizare.

Osteocondromul. Cunoscut și sub denumirea de *exostoză osteocartilaginoasă*, osteocondromul este o tumoră primitivă benignă ce poate fi întîlnită cu o frecvență rară la copil, manifestîndu-se sub o formă solitară sau ca o formă multiplă și interesînd în mod obișnuit metafizele oaselor lungi.

Proliferările celulare afectînd țesutul osos, interesează în aceeași măsură și cartilagiile sale. Tumora formată din această masă comună dezvoltîndu-se în timp în cursul copilăriei și a adolescenței, are o evoluție lentă. În foarte rare cazuri ea poate să degenereze, malignizîndu-se.

Simptomatologia sa este foarte ștearsă, putîndu-se uneori însoți de dureri iradiate la nivelul maselor de țesuturi moi, datorită compresiunilor exercitate asupra lor și cu deosebire asupra burselor din vecinătate, cărora li se pot alătura și unele tulburări funcționale ale segmentului de membru afectat.

Imaginile radiologice evidențiază prezența formațiunii tumorale situată la nivelul metafizei oaselor respective, apărînd uneori pedunculată și cu corticala osoasă din regiunea afectată întcarsă în interiorul leziunilor, iar capul cartilagiului uneori cu puncte de calcificare.

Tratamentul osteocondromului este chirurgical, excizia tumorii fiind indicată în condițiile apariției durerilor și a tulburărilor funcționale, sau la vîrsta adultă, cînd formațiunea tumorală s-a dezvoltat mult.

Tumorile maligne. Rar întîlnite în cursul copilăriei, tumorile maligne ale scheletului

înregistrează în ultimul timp, se pare, o oarecare creştere a incidenţei lor şi la copil.

În raport cu perioadele copilăriei, frecvenţa lor comparativă cu alte tumori maligne ale copilăriei, este astfel ordonată de către J. H. Githens şi M. Wyss : *sub 5 ani* sînt extrem de rare, *între 5—9 ani* ocupă locul 5, deţinînd o proporţie de 5% din totalul lor, pentru ca *între 10—14 ani* să înregistreze o creştere mai semnificativă, de pînă la 7,5% din acest total.

Formele anatomo-patologice cele mai frecvente la copil sînt reprezentate în ordine de către sarcoamele dezvoltate din ţesutul osteoformator, reticuloendoteliul intraosos şi apoi din cel cartilaginos, mult mai rar întîlnite fiind angiosarcoamele sau mieloamele.

Sarcomul osteogenic, sau *osteosarcomul,* se înregistrează astfel ca cea mai frecventă tumoră osoasă primitivă a copilului, apărînd de cele mai multe ori fără o cauză determinantă sau în prealabil cunoscută.

În unele cazuri această tumoră se poate dezvolta pe fondul unor leziuni distrofice osoase anterioare sau să se evidenţieze cu ocazia unui traumatism.

Localizările sale sînt îndreptate cu prepilecţie spre metafizele părţii inferioare a femurului şi ale părţilor superioare a tibiei şi apoi a humerusului, celelalte oase fiind mult mai rar afectate.

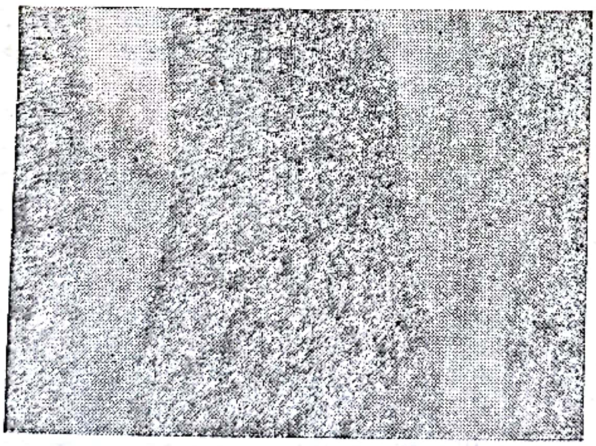


Fig. 23. Sarcom osteogenic. Se evidenţiază prezenţa unor procese accentuate de distrucţie osoasă, însoţite de imagini lacunare şi întreruperea conturului corticalei, situate în regiunea diafizară a osului, precum şi a unor procese de calcificare, dispuse în raze de soare, interesînd şi părţile moi din vecinătate. Pot fi remarcate totodată şi unele procese periostale ce constau din ridicarea şi desprinderea periostului de diafiză, apărînd ca o formaţiune triunghiulară calcificată, de aspectul unui „pinten periostal".

Manifestările clinice recunosc un debut situat după vîrsta de 5 ani a copilului, cele mai multe cazuri înregistrîndu-se odată cu instalarea pubertăţii.

Ca prim simptom şi cel mai important se constituie durerea osoasă de intensitate variabilă, exacerbată adeseori noaptea şi cu caracter de iradiere locală, în ţesuturile moi din vecinătate, care poate uneori angaja şi o impotenţă funcţională a segmentului de membru respectiv.

Tumefacţia crescîndă a osului, fără a angaja regiunea sa supraiacentă, părţile moi detaşîndu-se de formaţiunea tumorală a osului, este un al doilea semn important apărut în cursul evoluţiei bolii, cînd aspectul local ca şi starea generală a copilului se poate modifica, tegumentele şi mucoasele devenind mai palide, iar în zona segmentului de membru afectat să apară o circulaţie colaterală destul de evidentă.

În stadiile evoluate ale bolii, adeseori tumora se complică cu destulă uşurinţă cu fracturi patologice, apărute spontan sau după traumatisme minime.

Din acest punct de vedere osteosarcomul se aseamănă clinic şi chiar radiologic sau histopatologic cu condrosarcomul, numai că acest tip morfopatologic din urmă este mult mai rar întîlnit în cursul copilăriei, iar tumora este mult mai mare.

Imaginile radiologice se caracterizează prin aspectul distructiv şi invaziv al leziunilor osoase întîlnite în urmărirea lor dinamică, afectînd cu predominenţă zona metafizară a osului.

Într-o etapă şi în formele în care predomină procesele osteogenice, aceste imagini vor fi dominate de aspectul acestor structuri, mai dense, ce depăşesc marginile osoase, tumora fiind înconjurată la periferia ei de unele procese de calcificare dispuse radial, sub formă de spiculi, ce pot pătrunde în părţile moi.

De fapt, părţile din tumoră dezvoltate obişnuit în ţesuturile moi, indiferent de caracterul tumorii, vor prezenta întotdeauna fine calcificări lineare, întretăiate între ele, ce

Scanned with OKEN Scanner

dau aspectul unor imagini în flăcări, sau în raze de soare.

În formele în care sînt predominente procesele de osteoliză, imaginile radiologice vor evidenția zonele respective intraosoase de aspect lacunar, interesînd și corticala osului, întreruperea conturului ei fiind un element valoros pentru diagnosticul tumorii. În acest cadru pot fi întîlnite și unele procese de osificare sau calcifiere, care să intereseze și părțile moi sub forma acelor imagini în flăcări sau raze de soare amintite.

Imaginile periostale sînt minime, el putînd apărea ridicat, sau în unele cazuri desprins, chiar de diafiză de către o formațiune triunghiulară calcificată, denumită clasic pinten periostal.

Evoluția osteosarcomului este nefavorabilă, metastazele cele mai frecvente localizîndu-se pulmonar și mai rareori la nivelul altor oase. Prognosticul sumbru, chiar și al formelor tratate, este demonstrat de numărul redus, între 5 și 15%, al supraviețuitorilor peste 5 ani de la debutul bolii.

Tratamentul osteosarcomului este chirurgical și medical, constînd din amputarea extremității afectate, cu eventuala anticipare după unii autori a röentgenterapiei și administrarea medicației citostatice cel puțin în formele cu metastază.

Sarcomul Ewing, descris astăzi de numeroși autori ca o entitate separată de reticulo sau endoteliosarcoamele osoase în rîndul cărora a fost în mod clasic încadrat, este o tumoră malignă osoasă primitivă mult mai severă decît acestea, chiar dacă originea, localizările și manifestările lor clinice sînt asemănătoare.

Astfel, în evoluția sa, sarcomul Ewing se caracterizează printr-o supraviețuire apreciată în jur de 5 ani, pe cînd în reticulosarcoamele tratate prognosticul lor depășește această limită în peste 40% din cazuri.

Sarcomul Ewing își are originea și localizările sale la nivelul medularei diafizei unor oase lungi sau plate, cum sînt femurul, tibia, humerusul, coastele, clavicula, omoplatul și chiar vertebrele, caracterul multicentric al acestei tumori putînd să apară de la debutul ei clinic.

Manifestările sale clinice sînt exprimate în marea majoritate a cazurilor de durerea și tumefacția cu caracter inflamator a regiunii sau a segmentelor de membru corespunzătoare oaselor afectate, precum și de semnele generale caracteristice unei stări infecțioase însoțită și de modificările biologice corespunzătoare, cum ar fi hiperleucocitoza sau V.S.H. crescută.

Evoluția rapidă a tumorii, ușor de confundat la început cu un proces osteomielitic acut de natură infecțioasă, impune pentru precizarea diagnosticului efectuarea examenelor radiologice și a investigațiilor biopsice.

Examenele radiologice vor evidenția astfel caracterul distructiv al leziunilor patologice prin apariția unor imagini lacunare, înconjurate de un periost osificat și dislocat, dispus în straturi subțiri de aspectul unor foi de ceapă sau coji de ou.

Biopsia este necesară atît pentru precizarea diagnosticului anatomo-patologic al tumorii, cît și pentru conturarea cadrului evolutiv și al prognosticului ei.

Tratamentul bolii este asemănător cu cel al sarcomului osteogenic, apelîndu-se la necesitatea exciziei tumorilor și chiar a rezecției sau amputației segmentului osos bolnav sau a segmentului de membru respectiv, asociate röentgenterapiei pentru formele radiosensibile.

Craiova,
9 mai 1980

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

PREFAȚA 5

BOLILE SISTEMULUI NERVOS ȘI MUSCULAR 7

Bolile sistemului nervos central (S.N.C.) și meningelor 9

Malformații congenitale ale S.N.C. . . . 9
Bolile degenerative ale S.N.C. 16

Bolile degenerative ale substanței albe 17

Leucodistrofiile 18
Bolile degenerative demielinizante . . 18

Bolile degenerative ale substanței cenușii 19

Bolile degenerative difuze 19
Bolile degenerative elective 20

Bolile vasculare și patologia traumatică a S.N.C. 23

Bolile vasculare 23

Bolile vasculare malformative . . . 23
Patologia vasculară obliterantă . . . 24

Leziunile traumatice ale S.N.C. 26

Traumatismele cerebrale 27
Traumatismele medulare 29

Encefalopatiile cronice neprogresive . . . 29

Infirmitățile motorii cerebrale . . . 30
Facomatozele 32

Tumorile sistemului nervos central . . . 34

Tumorile de fosă posterioară 35
Tumorile supratenctoriale 37

Bolile infecțioase și parainfecțioase ale S.N.C. 39

Bolile infecțioase ale meningelor . . . 39

Meningitele purulente 40
Meningitele cu lichid clar 43

Bolile infecțioase și parainfecțioase cerebrale 48

Encefalitele acute 48

Encefalopatiile acute 50
Coreea Syndenham 52
Abcesul cerebral 52
Panencefalita sclerozantă subacută . 53

Bolile infecțioase medulare 53

Convulsiile și epilepsia 54
Comele 63
Înapoierea mintală 67

Unele boli autozomale însoțite de întîrziere mintală 70

Bolile neuronului periferic 74

Sindroame periferice de origine infecțioasă 75
Bolile degenerative ale neuronului periferic 81
Afecțiuni de cauză toxică și metabolică 83

Bolile musculare 86

Anomalii și malformații congenitale . 86
Boli degenerative sau metabolice . . 88
Miasteniile 93
Alte boli musculare 96

BOLILE ENDOCRINE 99

Patologia hipotalamusului și a hipofizei 106

Diabetul insipid 115
Sindromul de secreție inadecvată de ADH 119
Anorexia nervoasă 121
Hipopituitarismul 125
Hiperpituitarismul 132
Pubertatea precoce prin exces secretor în gonadotrofine 135

Patologia tiroidei 139

Hipotiroidismul 143
Gușa 149
Hipertiroidismul 152
Tiroiditele 156
Cancerul tiroidian 159

Scanned with OKEN Scanner

Patologia paratiroidelor 160
Hiperparatiroidismul 163
Hipoparatiroidismul 165
Patologia glandelor suprarenale 170
Insuficienţa corticosuprarenală . . . 178
Deficitele secretorii izolate în cortizol sau aldosteron 185
Hipercorticismul 186
Feocromocitomul 196
Patologia gonadelor şi unele afecţiuni ale organelor genitale 199
Patologia gonadelor 199
Patologia testiculelor 205
Patologia ovarelor 210
Disgineziile gonadice 515
Unele boli şi anomalii ale organelor genitale 220
BOLILE METABOLICE 223
Anomaliile metabolismului proteic . . . 224
Anomaliile ac. aminaţi, purinelor şi pirimidinelor 224
Anomaliile metabolismului ac. aminaţi 225
Fenilcetonuria 225
Anomaliile metabolismului tirozinei . 225
Anomaliile ac. aminaţi sulfuraţi . . 227
Dezordinile din grupul aminoacizilor cu lanţuri ramificate 228
Anomaliile metabolismului glicinei . 230
Anomaliile metabolismului triptofanului 230
Anomaliile metabolismului histidinei 231
Dezordinile metabolice ale aminoacizilor ciclului ureei 232
Dezordinile în transportul aminoacizilor 232
Boala Hartnup 232
Cistinuria 232
Anomaliile metabolismului purinelor şi pirimidinelor 233
Hiperuricemia primară 233
Aciduria orotică 233
Xantinuria 233
Anomaliile ereditare ale proteinelor plasmatice 234
Deficitul înnăscut în $alfa_1$-antitripsină 234
Agamaglobulinemia 236
Deficite parţiale în imunoglobuline 238
Anomaliile metabolismului glucidic . . . 242
Diabetul zaharat 245
Hipoglicemiile 254
Glicogenozele 259
Alte anomalii ale metabolismului glucidic 263
Anomaliile metabolismului lipidelor . . . 265
Anomaliile lipidelor plasmatice 266
Hiperlipoproteinemiile 267
Anomaliile ereditare prin deficit în lipoproteine 270
Anomaliile cu supraîncărcare lipidică . . 273
Sfingolipidozele 273
Mucopolizaharidozele 277
Boala Hurler 278
Boala Hunter 279
Sindromul Sanfilippo 280
Boala Morquio 280
Boala Ullrich-Scheie 281
Sindromul Maroteaux-Lamy 281
Mucopolizaharidoza de tip VII . . . 282
PATOLOGIA SISTEMULUI IMUNITAR . . 283
Bolile prin deficit imunologic 289
Boli prin deficite înnăscute ale imunităţii specifice 290
Boli ale imunităţii specifice celulare . 290
Bolile imunodeficitare mixte şi cele complexe 293
Boli ale imunităţii nespecifice 294
Deficitele liniei granulocitare şi a polinuclearelor 295
Unele anomalii ale sistemului complementului 298
Bolile alergice 299
Boli alergice respiratorii 304
Boli alergice cutanate 309
Stări alergice cu caracter de urgenţă 315
Alte boli şi dezordini alergice . . . 319
BOLILE SISTEMULUI OSOS 327
Anomaliile congenitale ale sistemului osos . 328
Acondroplazia 329
Osteogeneza imperfectă 330
Exostozele osteogenice 332
Alte osteocondrodisplazii congenitale 333
Sindromul Marfan 338
Artrogripoza şi laxitatea articulară congenitală 339
Luxaţia congenitală a şoldului . . . 340
Alte anomalii congenitale ale scheletului 341
Osteocondrozele juvenile 346
Bolile dobîndite ale sistemului osos 351
Traumatismele scheletului 352
Osteomielita acută 354
Unele distrofii şi tumori osoase . . . 357
BIBLIOGRAFIA 365

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : VASILE PREDESCU
Tehnoredactor : ION STANCU-ZANE

Bun de tipar : 30.I.1982
Coli de tipar : 46,5
CRAIOVA, 1982

Întreprinderea poligrafică „Oltenia",
str. Mihai Viteazul nr. 4, Craiova
Comanda nr. 240/1981